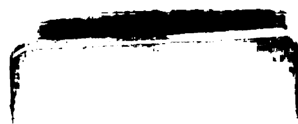
IVES
IONALES
E
DYNAMIE
DE
APIE



ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J J **Abel**, Baltimore; **E. Behring**, Marbourg; **C. Binz**, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris; **L. Brieger**, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **J. Courmont**, Lyon; **A. R. Cushny**, Londres; **J. Denys**, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Charlottenburg; **Th. R. Fraser**, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin; **E. Gley**, Paris; **F. Henrijean**, Liége; **J. F. Heymans**, Gand; **H. Kionka**, Iéna; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres; **R. Lépine**, Lyon; **R. Magnus**, Utrecht; **K. Morishima**, Kyoto; **R. Paltauf**, Vienne; **J. Pohl**, Breslau; **G. Pouchet**, Paris; **E. Roux**, Paris; **H. v. Tappeiner**, Munich.

VOLUME XXII, FASCICULE I-II.



BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
58, RUE COUDENBERG.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON,

1912.

Table des matières des volumes antérieurs.

ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. **Abel**, Baltimore; **E. Behring**, Marbourg; **C. Binz**, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris; **L. Brieger**, Berlin; **V. Cervello**, Palerme: **Paul Courmont**, Lyon; **A. R. Cushny**, Londres: **J. Denys**, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort: **W. Filehne**, Charlottenburg: **Th. R. Fraser**, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin: **E. Gley**, Paris; **F. Henrijean**, Liége; **J. F. Heymans**, Gand; **H. Kionka**, Iéna; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres; **R. Lépine**, Lyon; **R. Magnus**, Utrecht; **K. Morishima**, Kyoto; **R. Paltauf**, Vienne; **J. Pohl**, Breslau; **G. Pouchet**, Paris; **E. Roux**, Paris; **H. v. Tappeiner**, Munich.

VOLUME XXII

avec 1 portrait, 9 tracés, 3 figures et 36 graphiques

BRUXELLES
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
58, RUE COUDENBERG.

PARIS
O. DOIN, ÉDITEUR,
8, PLACE DE L'ODÉON

1912.

MAISON I. VANDERPOORTEN, RUE DE LA CUILLER, 18, GAND

Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XXII.



S. ARLOING

PROFESSEUR A LYON

1846-1911

Afin de rendre un hommage posthume à nos collaborateurs, nous avons l'habitude de reproduire leur portrait et la liste de leurs publications. Nous le faisons actuellement, le cœur meurtri, pour S. ARLOING, mort à Lyon à l'âge de 65 ans, après quelques jours de maladie à peine.

Le domaine de l'activité d'ARLOING était d'une étendue exceptionnelle, comme le lecteur pourra s'en convaincre en parcourant la liste ci-après.

Ajoutez-y son activité non moins grande dans le domaine social, administratif, législatif, etc. et on pourra bien lui appliquer ce passage du poète : *Nihil humani a me alienum puto.*

Ceux qui ont connu S. ARLOING, admiré la haute distinction de sa personne et subi le charme de sa parole, proclameront avec moi que dans toutes les grandes assises scientifiques (congrès international à Bruxelles, congrès international de la tuberculose à Berlin, Paris, Londres, Washington, etc.), il était parmi ses pairs, hors de pair.

Pour montrer l'admiration et la sympathie dont ARLOING jouissait parmi ses compatriotes comme homme et comme savant, nous renvoyons à la brochure décrivant les funérailles solennelles et grandioses et reproduisant les discours élogieux et sympathiques prononcés devant son cercueil couvert de plantes, de fleurs et de couronnes (Le Professeur S. ARLOING, 1846-1911, Lyon, Imprimerie A. Rey, 1911).

Personnellement, après avoir apprécié ARLOING pendant vingt années, par correspondance, par conversation et jusque dans mon milieu familial, d'ordinaire en société de son inséparable CHAUVEAU, je conserverai de lui le souvenir impérissable d'une des plus belles et des plus nobles figures que j'ai rencontrées dans mes pérégrinations déjà longues par le monde scientifique.

J. F. HEYMANS.

Gand, 6 février, 1912.

PUBLICATIONS PRINCIPALES

DE

M. S. ARLOING

SUR

La Physiologie normale et pathologique animale et végétale l'Anatomie et la Tératologie

AU

1er Avril 1910

A. — Physiologie spéciale normale et pathologique Système nerveux

1° Travaux sur la sensibilité dans les téguments et les nerfs. Recherches sur les effets des sections et des résections nerveuses relativement à l'état de la sensibilité dans les téguments et le bout périphérique des nerfs (en collaboration avec le professeur Léon Tripier).

Comptes-rendus de l'Académie des sciences : 1re note du 29 novembre 1868, 2me note du 1er mars 1869.

Recherches sur la sensibilité des téguments et des nerfs de la main (en collaboration avec le professeur LÉON TRIPIER). Mémoire complet avec planches, in Archives de physiologie normale et pathologique 1869.

Des conditions de la persistance de la sensibilité dans le bout périphérique des nerfs sectionnés. Comptes-rendus de l'Académie des sciences. 24 mai 1874.

Des conditions de la persistance de la sensibilité dans le bout périphérique des nerfs sectionnés. Mémoire couronné par l'Institut, in Archives de physiologie normale et pathologique, 1874.

Application de la sensibilité récurrente à la pathologie et à la médecine opératoire (en collaboration avec LÉON TRIPIER). Association française pour l'avancement des sciences, Lille, 1872.

Des névralgies et de leur traitement par les sections nerveuses (en collaboration avec LÉON TRIPIER). Ass. franç. pour l'avancement des sciences, Nantes, 1875.

Expériences sur les effets de la compression, des piqûres et de la ligature des nerfs (en collaboration avec LÉON TRIPIER). In article *Nerf* pathologie chirurgicale du Dictionn. encyclop. des sciences médicales.

Dégénération et centre trophique des nerfs, examen critique des opinions émises sur leur nature, applications. Société de biologie 1886.

2° Travaux sur le nerf pneumogastrique, le sympathique cervical, le facial et le spinal. Contribution à la physiologie des nerfs vagues (en collaboration avec le Professeur Léon Tripier). Archives de physiologie normale et pathologique, 1872).

Etude comparative de l action physiologique des deux nerfs pneumogastriques sur les mouvements de l'oesophage et de l'estomac (en commun avec M. LÉON TRIPIER). Société de biologie 1876.

Du grand sympathique cervical comme nerf sécrétoire. Mémoire communiqué au 7e congrès international de physiologie à Bâle, 10 septembre 1889.

Expériences démontrant l existence de fibres fréno-sécrétoires dans le cordon cervical du grand sympathique. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 25 novembre 1889.

Contribution à l'étude de la partie cervicale du grand sympathique, envisagée comme nerf sécrétoire. Mémoire in Archives de physiologie, janvier 1890.

Expériences nouvelles sur les rapports du sympathique cervical avec les sécrétions et l'évolution épidermique. Congrès de Berlin, section de physiologie, août 1890.

Des relations fonctionnelles du sympathique cervical avec l'évolution de l'épiderme et les glandes. In Archives de physiologie, janvier 1891.

Nouvelle contribution à l'étude de la partie cervicale du grand sympathique envisagée comme nerf sécrétoire chez les animaux solipèdes. In Archives de physiologie, avril 1891.

Persistance de l'excitabilité dans le bout périphérique des nerfs après la section : application à l'analyse du nerf pneumogastrique. Congrès de physiologie, Berne, septembre 1895.

Persistance de l'excitabilité dans le bout périphérique des nerfs après la section ; application à l'analyse physiologique du nerf pneumogastrique. Mémoire avec graphiques dans Archiv. de physiologie, janvier 1896.

Des suites de la section du nerf facial. Soc. de méd. de Lyon, mai 1902.

Nerf Spinal in Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales 1882.

2bis Nerfs et muscles.

Recherches physiologiques sur le muscle sphincter ani : particularité offerte par son innervation et sa contraction réflexe (en collaboration avec M. Ed. Chantre). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1879.

Recherches physiologiques sur la contraction du sphincter ani (en collaboration avec M. Ed. Chantre). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 17 octobre 1898.

Particularités relatives à l'innervation et aux propriétés physiologiques générales des nerfs du sphincter ani (en collaboration avec Ed. Chantre). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 31 octobre 1898.

Effets de la section des nerfs du sphincter ani sur le rôle, les propriétés physiologiques et anatomiques de ce muscle et sur l'organisme en général (en collaboration avec Ed. Chantre). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 7 novembre 1898.

Recherches sur l'anatomie et la physiologie des muscles striés pâles et foncés. Mémoires de l'Académie des sciences, Inscript. et bell. lettres de Toulouse, 1875.

3° Travaux sur les fonctions de l'encéphale et de la moelle dans leurs rapports avec la motilité.

Détermination des points excitables du manteau de l'hémisphère des animaux solipèdes. Application à la topographie cérébrale. Association française pour l'avancement des sciences, Paris 1878. Revue mensuelle de médecine et de chirurgie, 1879.

Une addition à l'histoire de l'excitabilité du manteau de l'hémisphère cérébral du chien. Revue mensuelle de médecine et de chirurgie, 1879.

Dissociation et associations nouvelles de mouvements automatiques sous l'influence de la volonté; application à la détermination de la nature des mouvements instinctifs. Société de biologie, 1885.

Observations pour servir à l'histoire des troubles moteurs et sensitifs d'origine cérébrale chez les solipèdes. Journal de méd. vét. de Lyon, 1896.

Un cas de lésion accidentelle du gyrus sigmoïde chez le chien. Journal de méd. vét. de Lyon, 1879, et Revue mensuelle de méd. et de chirurgie, 1880.

Mémoire sur la paraplégie du cheval. Journal de méd. vétér. de Lyon, 1866.

Lésions observées sur le chien à la suite d'un trouble des mouvements simulant l'ataxie locomotrice. Mémoire de la Soc. des sciences médic. de Lyon, 1868.

4° Travaux sur le mécanisme de la déglutition.

Application de la méthode graphique à l'étude de quelques points de la déglutition. 1re note, Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 2 novembre 1874. 2me note, Comptes-rendus, 24 mai 1875.

Application de la méthode graphique à l'étude du mécanisme de la déglutition chez les mammifères et les oiseaux. Thèse pour le doctorat ès sciences naturelles, G. Masson, Paris, 1877.

Article Déglutition in Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales, 1881.

Article Pharynx in Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales, 1884.

5° Travaux sur la physiologie comparée des anesthésiques et sur l'action de quelques substances médicamenteuses.

Comparaison des effets des inhalations de chloroforme et d'éther à dose anesthésique et à dose toxique, sur le cœur et la respiration. Application. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, juillet 1879.

Influence comparée des injections intra-veineuses de chloral, de chloroforme et d'éther, à dose anesthésique, sur la circulation et sur la circulation cérébrale en particulier. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 28 juillet 1879.

Causes des modifications imprimées à la température par l'éther, le chloroforme et le chloral Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 11 août 1879.

Recherches comparatives sur l'action du chloral, du chloroforme et de l'éther, avec applications pratiques. Thèse pour le doctorat en médecine, G. Masson, Paris 1879.

Différences que présente l'action de l'éther et du chloroforme sur les jeunes sujets (en commun avec M. Léon Tripier). Association française pour l'avancement des sciences, Congrès de Nantes, 1876.

Note sur les effets physiologiques du formiate de soude. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1879.

Notes sur quelques points de l'action physiologique de la cocaïne. Société des sciences médicales, 1884, et Société de biologie, 1885.

6° Travaux sur la circulation du sang.

Modifications de la circulation sous l'influence de la saignée. Société des sciences médicales de Lyon, 10 mars 1880, et Revue de médecine, 1881.

A consulter également :

Des émissions sanguines dans les maladies aigües, par le Docteur VINAY (Thèse d'agrégation, Paris, 1880).

Modifications des effets vaso-constricteurs du sympathique cervical produites par la section du pneumogastrique chez les animaux où ces deux nerfs sont isolables. Comptes-rendus des séances de la Société de biologie, février, 1882.

Sur un procédé général pour évaluer la force mécanique de l'élasticité des gros troncs artériels. Comptes-rendus des séances de la Société de biologie, février 1882.

Article Cœur, in Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales, 1877.

Note sur les rapports de la pression à la vitesse du sang dans les artères pour servir à l'étude des phénomènes vaso-moteurs. In Archives de physiologie, 1889.

Particularités de la physiologie du cœur: de la possibilité de mettre le cœur en tétanos par des excitations de son système nerveux extrinsèque, et d'amener la dissociation fonctionnelle des deux ventricules. Congrès de physiologie, Liége, 1892.

Tétanos du myocarde chez les mammifères par excitation du pneumogastrique. In Archives de physiologie, 1893.

Remarques sur quelques troubles du rythme cardiaque. In Archives de physiologie, 1894.

Modifications rares ou peu connues de la contraction des cavités du cœur sous l'influence de la section et des excitations des nerfs pneumogastriques. In Archives de physiologie, 1894.

7° Travaux sur les sécrétions.

Sur la réaction de la sueur de l'homme. Société de médecine de Lyon, 1896.

De la toxicité de la sueur de l'homme. Société de biologie, 1896.

La toxicité de la sueur de l'homme; ses variations, ses rapports avec la toxicité urinaire. Société de biologie, 1897.

L'intoxication par la sueur de l'homme sain. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 26 juillet 1897.

L'intoxication par la sueur de l'homme sain. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 2 août 1897.

Etude sur la toxicité de la sueur de l'homme en bonne santé. Mémoire avec graphiques in Journ. de physiol. et de path. générale, 1899.

Note sur l'état des cellules glandulaires de la sous-maxillaire après l'excitation de la corde du tympan (en collaboration avec le prof. J. RENAUD). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1879.

B. — Physiologie végétale.

Nouvelles expériences sur le mode d'action du chloral envisagé comme anesthésique. Comptes-rendus de l'Acad. des sc. 1879.

Note sur l'identité des conditions pour obtenir l'anesthésie générale des animaux et des végétaux. Société de biologie 1882.

Sur un nouveau mode d'administration de l'éther, du chloroforme et du chloral à la sensitive, application à la détermination de la vitesse des liquides dans les organes de cette plante. Comptes-rendus de l'Académie des sc. 1879.

Sur un nouveau mode d'administration des anesthésiques à la sensitive, application à la détermination de l'influence de la transpiration des feuilles envisagée comme cause de la circulation des liquides nutritifs. Soc. d'agriculture de Lyon, 1883.

Recherches sur l'accroissement diurne et nocturne des plantes. Journal d'agriculture de Toulouse, 1875.

Sur quelques phénomènes communs aux animaux et aux plantes. Bulletin de l'Association lyonnaise des amis des sciences naturelles, 1881.

C. — Divers.

Appareil simple pour déterminer la quantité d'acide carbonique exhalé par les petits animaux à l'état de santé et de maladie. Archives de physiologie, 1885.

L'enseignement de la physiologie dans les Facultés des sciences. Revue scientifique, 1884.

De l'influence de l'homme sur le développement de la cavité cranienne chez le chien. Bulletin de la Société d'anthropologie de Lyon.

Surmenage. Art. in Dict. encyclop. des sc. médicales.

Inanition. Art. in Diction. de méd. et de chirurgie vétérinaire.

Sur les effets physiologiques de deux colorants rouges azoïques très employés pour colorer les substances alimentaires (en collab. avec le prof. CAZENEUVE). Archives de physiologie, 1887.

Cheval (physiologie) article de 124 p. et 46 figures in Dictionn. de physiologie de CH. RICHET, 1898.

Des accidents auxquels sont exposés les chevaux qui passent sur les lignes de tramways électriques à contact superficiel (système Diatt). Journal de physiologie et de pathologie générale, 1902.

D. — Anatomie et histoire animale et végétale.

Traité d'anatomie comparée des animaux domestiques, par M. CHAUVEAU. Collaboration aux 2e, 3e, 4e et 5e éditions, revues et considérablement augmentées.

Etude sur le bassin des solipèdes au point de vue anatomique et obstétrical. Journal de méd. vét. de Lyon, 1868.

Des différences ostéologiques du cheval, de l'âne et de leurs hybrides. Recueil de méd. vét. 1876.

Etude comparative des organes génitaux du lièvre, du lapin et du léporide. Journal de l'anatomie et de la physiologie, 1868.

Contribution à l'étude de l'organisation de la main chez les solipèdes. Annales des sciences naturelles (Zoologie) 1867.

Observations sur la signification des muscles lombricaux et du ligament suspenseur du boulet dans les solipèdes. Journal des vét. du Midi, Toulouse, 1869.

Sur la nature des globules sanguins, d'après les recherches de M. BÉCHAMP. Comptes-rendus de l'Acad. des sciences, 1872.

Poils et Ongles. Thèse d'agrégation, Faculté de médecine de Paris, 1880.

Cours élémentaire d'anatomie générale et de technique histologique, professé à l'Ecole vétérinaire de Lyon en 1882-1883, 1 vol. in 8 de 500 pages avec figures.

Recherches anatomiques sur le bouturage des Cactées. Thèse pour le doctorat-ès-sciences, et Annales des sciences naturelles (botanique). Paris, 1877.

E. — Tératologie et zoologie.

Description d'un monstre strophocéphale. Journal de méd. vét. de Lyon, 1867.

Description d'un monstre rhinocéphale. Mémoires de la Soc. des sc. médic. de Lyon, 1868.

Note sur la place, dans la classification zoologique, d'un toenia de la poule (Toenia exilis) incomplètement décrit par Dujardin Recueil de méd. vét. 1875.

Un mot sur les causes de nombreux cas de tournis observés sur les troupeaux du département du Cher. Recueil de méd. vét. 1875.

Réflexions à propos d'une note de M. Laurent, de Bar-le-Duc sur le ténia du lièvre. Recueil de méd. vét. 1875.

PUBLICATIONS PRINCIPALES

DE

M. S. ARLOING

SUR LES

Maladies virulentes et les Virus

AU

15 Octobre 1909.

Bactériologie générale.

Influence de la composition du milieu nutritif sur les propriétés pathogènes de l'agent virulent de la septicémie puerpérale. Annales de la Société d'agriculture, histoire naturelle et arts utiles de Lyon, 1884.

Influence de la lumière sur l'évolution et les propriétés du bacillus anthracis. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1885.

Influence du soleil sur la végétation, la végétabilité et la virulence du bacillus anthracis. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1885.

Influence de la lumière blanche et de ses rayons constituants sur le développement et les propriétés du bacillus anthracis. Archives de physiologie normale et pathologique, 1886.

Sur un procédé d'augmentation de la virulence normale du microbe du charbon symptomatique et de restitution de l'activité primitive après atténuation (en commun avec M. CORNEVIN). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1886.

Sur les propriétés zymotiques de certains virus. Fermentation des matières hydrocarbonées. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1885.

Fermentation des matières azotées sous l'influence de virus anaérobies. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1886.

De l'existence d'une matière phlogogène dans les bouillons de culture et dans les humeurs naturelles où ont vécu certains microbes. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 7 mai 1888.

Essai de détermination de la matière phlogogène (diastase) sécrétée par certains microbes. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 18 juin 1888.

Contribution à l'étude de la résistance de l'organisme aux microbes pathogènes, notamment des rapports de la nécrobiose avec les effets de certains microbes. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 31 décembre 1888.

Effets physiologiques généraux des substances produites par le bacillus heminecrobiophilus dans les milieux de culture naturels et artificiels. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 4 mars 1889.

Effets locaux zymotiques des substances solubles contenues dans les cultures du bacillus heminecrobiophilus. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 11 mars 1889.

Remarques sur les diastases sécrétées par le bacillus heminecrobiophilus dans les milieux de culture. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 2 décembre 1889.

Un mot sur l'immunité naturelle. Archives de médecine exp. janvier 1890.

Remarques sur la perte de la virulence dans les cultures du bacillus anthracis et sur l'insuffisance de l'inoculation comme moyen de l'apprécier. Société de médecine de Lyon, 27 avril 1890 et Académie des sciences, 5 mai 1890.

Remarques sur les propriétés zymotiques de certaines sécrétions microbiennes. Congrès de Berlin, section de pathologie générale, août 1890.

De l'influence des produits de culture du staphylocoque doré sur le système nerveux vaso-dilatateur et sur la formation du pus. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 7 septembre 1891.

De l'influence des filtres minéraux sur les liquides contenant des substances d'origine microbienne. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1892.

Sur la présence et la nature de la substance phylacogène dans les cultures liquides ordinaires du bacillus anthracis. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1892.

Nouveaux aperçus sur les propriétés pathogènes des matières solubles fabriquées par le microbe de la péripneumonie contagieuse des bovidés et leur valeur dans le diagnostic des formes chroniques de cette maladie. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 30 janvier 1893.

Sur les poisons bactériens. Congrès de Budapest, 1894.

Examen des processus réactionnels sous l'influence de certains poisons bactériques à l'occasion de la pneumobacilline. In Archives de physiologie, 1895.

Remarques et observations sur le pouvoir bactéricide et la substance bactéricide agglutinante du sérum sanguin. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 15 juin 1896.

Distribution de la matière agglutinante des microbes dans le sang et quelques autres humeurs de l'organisme. Société de biologie, 30 janvier 1897.

De l'exhalation de l'acide carbonique dans les maladies infectieuses déterminées par des microbes aérobies et des microbes anaérobies. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1886.

Evolution des idées sur la nature et le mécanisme de la virulence. Revue générale des sciences pures et appliquées. Sept. 1890.

Influence de l'exanthème vaccinal sur les localisations microbiennes (infection secondaire et concomitante). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, mars 1896.

Les virus. 1 vol. in 8, Paris, 1891.

Charbon symptomatique.

Modifications du virus du charbon symptomatique sous l'influence de quelques causes de destruction. Comptes-rendus de la Société de biologie, nº 5, 17 février 1883.

Du charbon bactérien (charbon symptomatique de CHABERT). *Pathogénie et inoculations préventives* (en collaboration avec MM. CORNEVIN et THOMAS). 2e édition, 1 vol. in-8, Asselin et Cº, Paris, 1887.

De l'immunité conférée au veau, au mouton et à la chèvre contre le charbon symptomatique par l'inoculation intra-veineuse (en commun avec MM. CORNEVIN et THOMAS). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1882.

Expériences publiques sur la vaccination du charbon symptomatique faites à Chaumont (en commun avec MM. CORNEVIN et THOMAS). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1880.

Atténuation du virus du charbon symptomatique par la chaleur et moyen de conférer artificiellement l'immunité avec du virus atténué (en commun avec MM. CORNEVIN et THOMAS). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1881.

Détermination des causes qui diminuent la réceptivité de certaines régions de l'organisme pour le virus du charbon symptomatique et transforment une inoculation mortelle en inoculation préventive (en commun avec MM. CORNEVIN et THOMAS). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1883.

Sur l'inoculabilité du charbon symptomatique et les caractères qui le différencient du sang de rate (en collaboration avec MM. CORNEVIN

et THOMAS). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1880, 1re semestre, p. 1302.

Sur l'état virulent du foetus chez les brebis mortes du charbon symptomatique. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1881, 1re semestre, p. 739.

Mécanisme de l'infection dans les différents modes d'inoculation du charbon symptomatique. Application à l'interprétation des faits cliniques et à la méthode des inoculations préventives. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1881, 1re semestre.

Expériences publiques sur la vaccination du charbon symptomatique faites à Chaumont, Haute-Marne (récit par M. BOULEY). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1881, 2e semestre, p. 531.

Sur la cause de l'immunité des adultes de l'espèce bovine contre le charbon symptomatique ou bactérien, dans les localités où cette maladie est fréquente. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1881, 2e semestre, p. 605.

Sur la persistance des effets de l'inoculation préventive contre le charbon symptomatique et sur la transmission de l'immunité de la mère à son produit dans l'espèce bovine. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1882, 1re semestre, p. 1396.

Quelques considérations théoriques et pratiques sur des reproches adressés à la vaccination contre le charbon symptomatique. Bulletin de la Soc. vét. du Centre et Journ. de méd. vét. et de zootechnie, octobre 1899.

Etude sur la sérothérapie du charbon symptomatique. Soc. des sciences vét. de Lyon, 4 février 1900 et C. r. de l'Académie des sciences, février 1900.

De l'immunité contre le charbon symptomatique par l'injection du sérum préventif et du virus naturel isolés ou mélangés (séro-vaccination). Soc. des sciences vétér. de Lyon, 25 mars 1900, C. r. Académie des sciences, 9 avril 1900.

Nouveaux procédés de vaccination contre le charbon symptomatique du bœuf, par l'association de sérum immunisant et de vaccins (séro-vaccination). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 30 juillet 1900.

Le charbon symptomatique du bœuf (avec CORNEVIN et THOMAS). 1 vol. in 8, 2e édition, Paris 1887.

Péripneumonie contagieuse.

Note sur l'étude bactériologique des lésions de la péripneumonie contagieuse du bœuf. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 9 septembre 1889.

Détermination du microbe producteur de la péripneumonie contagieuse du bœuf. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 16 septembre 1889.

Injections révélatrices de la péripneumonie contagieuse du bœuf. Soc. centrale de médecine vét., 23 février 1893.

A propos de la spécificité du pneumobacillus liquefoecicus bovis. (Réponse à M. NOCARD). Soc. centrale de médecine vétérinaire, 23 novembre 1893.

De la pneumobacilline comme réactif révélateur de la morve. Soc. centrale de méd. vét., 23 novembre 1893 et Journ. de méd. vét. de Lyon, janvier 1894.

Péripneumonie contagieuse: expériences nouvelles sur la virulence de la sérosité pulmonaire et la nature de son agent. Soc. cent. de méd. vét., 10 mai 1894.

Sur la propriété immunisante des cultures du pneumobacillus liquefoecicus contre la péripneumonie contagieuse. Soc. centrale de méd. vét., 10 mai 1894.

Production expérimentale de la péripneumonie contagieuse du bœuf à l'aide de cultures. Démonstration de la spécificité du pneumobacillus liquefoecicus bovis. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 9 juillet 1894 et Soc. centrale de méd. vét., 12 juillet 1894.

Note sur quelques variations biologiques du pneumobacillus liquefoecicus bovis, microbe de la péripneumonie contagieuse du bœuf. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 16 juillet 1894.

Pneumobacille et pneumobacilline. Rapport lu au Congrès international d'hygiène tenu à Budapest, 7 septembre 1894.

Pneumobacilline et son emploi dans le diagnostic de la pleuropneumonie. Congrès intern. de méd. vét. Revue, 7 septembre 1895.

Nouvelles expériences sur les effets consécutifs à l'inoculation de la sérosité péripneumonique pratiquée en région défendue (en commun avec M. ROSSIGNOL et la Société d'agriculture de Melun). Melun 1895.

Remarques sur l'évolution des lésions de la péripneumonie contagieuse du bœuf (équestres). Soc. centr. de méd. vét., 11 juin 1896.

Sur le pouvoir bactéricide du sérum sanguin d'une génisse inoculée avec une grande quantité de sérosité péripneumonique, à l'égard du pneumobacille. Soc. centrale de méd. vétérinaire, 11 juin 1896.

Des qualités préventives du sérum sanguin d'une génisse immunisée contre la péripneumonie contagieuse des bovidés (en collaboration avec M. DUPREZ). Comptes-rendus de l'Acad. des sciences, 1 octobre 1899.

Septicémies gangreneuse et puerpérale.

Recherches expérimentales sur la pathogènie et la prophylaxie de la septicémie gangreneuse (en collaboration avec M. CHAUVEAU). Soc. des sc. méd. de Lyon, 1883 et Bulletin de l'Acad. de méd., juin et août 1884.

Contribution à l'étude de la nature et de la prophylaxie de la septicémie gangreneuse par M. COURBOULÈS. Thèse de Lyon, nº 175, 1883, faite avec des matériaux recueillis par M. ARLOING.

Contribution à l'étude de l'agent virulent de la septicémie puerpérale. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1884.

Etude expérimentale sur le virus de la septicémie puerpérale, par M. CH. TRUCHOT. Thèse de Lyon, 1884, faite avec des matériaux recueillis par M. ARLOING.

Leçons sur la tuberculose et certaines septicémies (gangreneuse et puerpérale). 1 vol. in 8, Paris 1892.

Diphtérie.

Sérumthérapie et diphtérie. Ac. des sc. belles-lettres et arts de Lyon, broch., mars 1895.

Sur quelques particularités non encore signalées de l'action des toxines diphtériques sur le cheval. Soc. de méd. de Lyon, mai 1895.

Action du sérum sanguin ordinaire et antidiphtérique sur l'organisme sain apprécié par le développement des individus et leur augmentation de poids. Soc. de méd. de Lyon, mai 1895.

Sur la conservation du sérum antidiphtérique. Communication à la Soc. de méd. de Lyon, 11 novembre 1895.

Effets physiologiques du sérum antidiphtérique. Contribution à l'étude du mécanisme de l'action antitoxique. Soc. de méd. de Lyon, 20 mars 1897 et Congrès de méd. de Montpellier, avril 1898.

Influence de la voie et du mode d'introduction sur le développement des effets immunisants du sérum antidiphtérique. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 25 avril 1898.

Influence de la voie d'introduction sur le développement des effets thérapeutiques du sérum antidiphtérique. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 19 juin 1899.

Etude sur le sérum antidiphtérique et son action antitoxique. Mémoires avec tracés, in Archives internationales de pharmacodynamie, 1899.

Recherches sur la production rapide de l'immunité et de l'antitoxine diphtérique par association du sérum antidiphtérique au bacille

de Loeffler ou à sa toxine (en collaboration avec J. NICOLAS). Mémoire in Journ. de physiologie et de pathologie générale, janvier 1901.

Troubles imprimés à la température, aux combustions respiratoires et à la thermogénèse par les toxines diphtériques (avec LAULANIÉ). Société de biologie, juin 1895.

Tuberculose. Notions générales sur l'inoculation et la contagion.

Note sur l'inoculation de la tuberculose au lapin. Mémoires de la Société des sciences médicales de Lyon, 1868.

Sur une affection parasitique tuberculiforme et transmissible du poulet. (Avec LÉON TRIPIER). Association française pour l'avancement des sciences, Congrès de Lyon, 1873.

Marche des lésions consécutives à l'inoculation de la tuberculose de l'homme chez le lapin et le cobaye. Application à l'étude de l'inoculation et de la réinoculation de la tuberculose. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1885.

Divers modes d'évolution de la tuberculose expérimentale. Congrès pour l'étude de la tuberculose, Paris, 1888.

La tuberculose pulmonaire est-elle d'origine aérienne ou d'origine intestinale? Congrès français de méd. interne, Paris, octobre 1907.

Contribution à la pathogénie de l'anthracose pulmonaire (avec M. FORGELOT). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, avril 1907.

Leçons sur la tuberculose. 1 vol. in 8, Paris, 1892.

Tuberculose et produits de sécrétion du bacille
Généralités et applications.

Effets de la tuberculine du Dr. Koch sur la température des sujets sains et tuberculeux de l'espèce bovine. Journal de Lyon, mars 1891.

Etude expérimentale sur la tuberculine faite au laboratoire de médecine expérimentale et comparée de la Faculté de médecine de Lyon (avec MM. RODET et COURMONT) communiquée au Congrès pour l'étude de la tuberculose à Paris, 27 juillet 1891 et Revue scientifique, août 1891, mémoire in-extenso avec planches in Annales de l'Univers. de Lyon.

Etude expérimentale sur la tuberculine de Koch, mémoire complet avec planches de lésions macroscopiques et microscopiques. Annales de l'Université de Lyon, 1892.

Etude sur la tuberculine T R (en collaboration avec JULES COUR-

MONT et NICOLAS). Congrès pour l'étude de la tuberculose, Paris, 1898.

Etude comparative des effets physiologiques des différents produits retirés des cultures du bacille de Koch (avec L. GUINARD). Congrès pour l'étude de la tuberculose, Paris, 1898.

Des toxines de la tuberculose et de leur influence sur le développement de la tuberculose expérimentale (avec DESCOS). Journal de physiologie et de pathologie générale, 1902.

Des troubles déterminés sur des sujets tuberculisés par des inoculations de bac. de Koch en émulsion et par des injections de tuberculine. Journal de physiologie et de pathologie générale, 1903.

Comparaison de la tuberculine avec l'agent producteur de l'intoxication tuberculeuse chez le malade (avec BANCEL). Journal de physiologie et de pathologie générale, 1904.

De l'utilité de remettre à l'étude les caractères de la réaction des animaux tuberculeux à la tuberculine. Journal de méd. vét. et de zootechnie, 1905.

La tuberculine. Conférence au Congrès international de laiterie tenu à la Haye, en 1907 et publiée dans le Journal de l'école vét. d'Utrecht.

De l'infection tuberculeuse dans ses rapports avec la réaction à la tuberculine. Soc. vét. du Puy-de-Dôme, 1908 et Journ. de méd. vét. et de zootechnie, Lyon, 1909.

Tuberculose occulte

Des caractères de l'infection tuberculeuse dans ses rapports avec le diagnostic de la tuberculose par les moyens révélateurs (en collaboration avec le Dr. LUCIEN THÉVENOT). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 16 mars 1908.

Des lésions non folliculaires de la tuberculose. Congrès international de la tuberculose de Washington, septembre, 1908.

Voir aussi les diverses publications relatives aux variations du bacille de la tuberculose et antérieures à 1908.

Documents sur la présence du bacille de Koch dans les ganglions lymphatiques en l'absence de lésions tuberculeuses apparentes. Journal de méd. vét. et de zootechnie, 1909.

Agglutination du bacille de Koch. Séro-diagnostic et séro-pronostic.

Agglutination du bacille de la tuberculose vraie. Premiers essais de séro-diagnostic. Congrès français de méd. interne, Montpellier, avril 1898.

Agglutination du bacille de la tuberculose vraie. Premiers essais de séro-diagnostic. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 16 mai 1898.

Etude sur la recherche et la valeur clinique de l'agglutination du bacille de Koch par le sérum sanguin de l'homme (en collaboration avec PAUL COURMONT). Congrès pour l'étude de la tuberculose, Paris, 1898 et C. r. de l'Académie des sciences, 1898.

Sur les moyens d'obtenir les cultures du bacille de Koch les plus propres à l'étude du phénomène de l'agglutination (en collaboration avec PAUL COURMONT). Comptes-rendus de l'Académie des sciences, août 1898.

Sur le mécanisme de l'agglutination des microbes par des sérums normaux ou immunisés. In volume du cinquantenaire de la Société de biologie, décembre, 1899.

De l'agglutination du bacille de Koch, application au séro-diagnostic de la tuberculose (en collaboration avec PAUL COURMONT). In Zeitschrift für Tuberkulose und Heilstättenwesen, Leipzig, 1900.

Influence chez le chien d'une inoculation de bacilles de Koch très virulents sur le pouvoir agglutinant du sang (en collaboration avec PAUL COURMONT). In Soc. de biologie 1900.

Diagnostic précoce de la tuberculose par la séro-agglutination (en collaboration avec PAUL COURMONT). Congrès de méd., int., Paris, août 1900.

Séro-diagnostic de la tuberculose sur les animaux de l'espèce bovine. Journ. de méd. vét. et de zootechnie, août 1900.

Diagnostic de la tuberculose de l'homme par la séro-agglutination, technique et résultats (en collaboration avec PAUL COURMONT). Congrès britannique de la tuberculose, Londres, juillet 1901.

Diagnostic de la tuberculose chirurgicale par la séro-agglutination (en collaboration avec P. COURMONT). Même congrès.

Du diagnostic de la tuberculose sur les animaux de l'espèce bovine par l'agglutination du bacille de Koch en cultures homogènes. Nouvelle communication au Congrès britannique de la tuberculose, Londres, juillet 1901.

Sur le séro-diagnostic de la tuberculose, technique et résultats (en collaboration avec P. COURMONT). In Province médicale, Lyon 1901 et Soc. de biologie 1901.

Les sérums agglutinant le bacille d'Eberth ont-ils la même action sur le bacille de Koch ? (En collaboration avec P. COURMONT). Journal de physiologie et de pathologie générale, juil. 1903.

Variations de l'agglutination des bacilles de la tuberculose, 1er mémoire (en collaboration avec P. COURMONT). In Revue de la tuberculose, juin 1904.

Variations de l'agglutination des bacilles de la tuberculose, 2e mémoire (en collaboration avec M. P. COURMONT). In Revue de la tuberculose, octobre 1904.

Agglutination comparée des cultures homogènes de tuberculose humaine et bovine par les sérums obtenus en inoculant de ces cultures (avec PAUL COURMONT). Soc. de biologie, 1904.

Le séro-diagnostic de la tuberculose (avec P. COURMONT). Congrès de la tuberculose, Paris 1905.

Le séro-diagnostic de la tuberculose chez les enfants par DESCOQ. (Thèse de Lyon 1902, faite sous l'inspiration et avec des matériaux d'ARLOING et PAUL COURMONT).

Le séro-diagnostic de la tuberculose chez les vieillards par FROMENT. (Thèse de Lyon 1903, faite sous l'inspiration et avec des matériaux de PAUL COURMONT).

Etude sur les rapports entre la séro-agglutination, la localisation anatomique et l'évolution de la tuberculose chez l'homme (en collaboration avec MM. BAYLE et DUMAREST). Travail du sanat. d'Hauteville. Congrès de la tuberculose de Paris, oct. 1905.

Rapport entre la séro-agglutination, la localisation anatomique et l'évolution de la tuberculose chez l'homme (en collaboration avec MM. BAYLE et DUMAREST). Revue de la tuberculose, décembre 1907.

De la séro-agglutination et de sa valeur comparée à celle des procédés de diagnostic par l'emploi de la tuberculine (en collaboration avec P. COURMONT). In Congrès du bureau international de la tuberculose, Stockholm 1909.

Contribution à l'étude du séro-diagnostic de la tuberculose. Thèse de CLÉMENT, Lyon 1900, faite avec des matériaux et sous la direction d'ARLOING et COURMONT.

Variabilité du virus et du bacille de la tuberculose.

Différenciation de la scrofule et de la tuberculose :

1°. — *Expériences comparatives sur l'inoculabilité de la scrofule et de la tuberculose de l'homme au lapin et au cobaye*. Comptes-rendus de l'Académie des sc., octobre 1884.

2°. — *Influence de l'organisme du cobaye sur la virulence de la tuberculose et de la scrofulose*. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 1886.

Essai sur la différenciation expérimentale de la scrofule et de la tuberculose humaine. Revue de médecine, février 1887.

De l'inoculation aux animaux comme élément du diagnostic et du

pronostic de la tuberculose de l'homme. Communication faite aux Congrès pour l'étude de la tuberculose, 1888.

Sur les degrés de la virulence du lupus (avec M. COURMONT). Congrès pour l'étude de la tuberculose, juil. 1893 et Province médicale, 16 septembre 1893.

Voir aussi :

Tuberculose pulmonaire à bacilles atténués. Méthode de pronostic expérimentale par J. COURMONT et DENIS. Revue de la tuberculose 1894. Travail entrepris sous l'inspiration et sur le conseil de M. ARLOING.

De la virulence des tuberculoses articulaires par PAUL COURMONT in Province médicale, 1899, travail poursuivi sous l'inspiration d'ARLOING pour confirmer ses observations antérieures.

Sur l'obtention de cultures et d'émulsions homogènes du bacille de la tuberculose humaine en milieu liquide et sur une variété mobile de ce bacille. Comptes-rendus de l'Acad. des sciences, 9 mai 1898.

Transformation du bacille de Koch d'origine humaine en une variété possédant la plupart des attributs du bacille de la tuberculose aviaire (en collaboration avec PAUL COURMONT). Congrès int. de méd., Paris, août 1900.

Quelques mots sur la variabilité du bacille de la tuberculose. Soc. méd. des hôpitaux de Lyon, 21 avril 1903.

Etude comparative des diverses tuberculoses. Rapport présenté au Congrès de la tuberculose de Paris, oct. 1905.

Production expérimentale de variétés transmissibles du bacille de la tuberculose et de vaccins antituberculeux. Comptes-rendus Acad. des sciences, juin 1906.

Modifications morphologiques du bacille de la tuberculose des mammifères. Société des sciences vét. de Lyon, juillet 1907.

Variations morphologiques du bacille de la tuberculose de l'homme et des mammifères, obtenues artificiellement. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 20 janvier 1908.

Variabilité des caractères végétatifs et des caractères pathogènes du bacille de la tuberculose. Société des sc. vét. de Lyon, 1908.

Variabilité du bacille de la tuberculose. Congrès international d'hygiène de Berlin, 1907. Mémoire avec planches, in Revue de la tuberculose, février 1908.

Des variations du bacille de la tuberculose au point de vue de la virulence. Congrès international de la tuberculose de Washington, septembre 1908.

Nouvelles cultures homogènes des bacilles de la tuberculose (en

collaboration avec M. PAUL COURMONT). Congrès international de la tuberculose de Washington, septembre 1908.

Unité de la tuberculose. — Tuberculose humaine et tuberculose bovine.

Tuberculisation et tuberculination de l'âne. Journal de physiologie et de pathologie générale, 1900.

Examen critique des idées de M. Robert Koch sur la lutte contre la tuberculose humaine. Revue de la tuberculose 4° 3, 1901.

L'inoculabilité de la tuberculose humaine et les idées de M. Robert Koch sur cette tuberculose et la tuberculose animale. Académie de méd., séance du 24 décembre 1901.

Unité de la tuberculose humaine et de la tuberculose bovine. Presse médicale, février 1902.

Démonstration de l'unité de la tuberculose humaine et de la tuberculose bovine. Conférence internationale de Berlin pour la lutte contre la tuberculose, octobre 1902.

Démonstration expérimentale de l'unité de la tuberculose. Journal de méd. vét. de Lyon, mai 1903.

La tuberculose humaine et celle des animaux domestiques sont-elles dues à la même espèce microbienne: le bacille de Koch. Rapp. au Congrès international d'hygiène et de démographie, Bruxelles, septembre 1903.

Du diagnostic histologique de la tuberculose expérimentale chez les mammifères domestiques. Sa valeur au point de vue de l'unité ou de la dualité de la tuberculose (en collaboration avec M. PAVIOT). Revue de la tuberculose, n° 1, 2e série T. I. mai 1904.

Solution du problème de la transmissibilité de la tuberculose bovine à l'homme. Province médicale, 25 novembre 1905.

Etude comparative des diverses tuberculoses. Congrès international de la tuberculose, Paris 1905.

Sur les rapports de la tuberculose bovine et de la tuberculose humaine. Congrès international de la tuberculose de Washington, septembre 1908.

La tuberculose aviaire dans ses rapports avec la tuberculose des mammifères 9e Congrès international de méd. vét. La Haye 1909.

De l'unité de la tuberculose humaine et de la tuberculose animale, étude critique et expérimentale. Thèse de PUPIER, Lyon 1903, faite sous la direction et avec les matériaux recueillis par ARLOING.

Tuberculose humaine et tuberculose animale. De leur unicité. Thèse de BATIER, Lyon 1907, faite sous la direction et avec les matériaux recueillis par ARLOING.

Vaccination antituberculeuse.

Sur la vaccination du bœuf contre la tuberculose. (Première communication faite à Melun, décembre 1904, devant la Commission chargée d'étudier le bon vaccin). Presse vétérinaire.

Vaccination des bovidés contre la tuberculose. Congrès international vét. de Budapest 1905 et Congrès international de la tuberculose de Paris 1905.

Sur la vaccination antituberculeuse des bovidés. Société centrale de méd. vét. 1905, page 500.

Sur l'indication des voies digestives pour la vaccination antituberculeuse des jeunes ruminants. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, juin 1906.

Immunisation active antituberculeuse. Congrès de Lyon de l'A. F. A. S. in Province médicale, 6 août 1906.

Expériences de vérification sur les propriétés de la tuberculose du prof. von Behring. Résumé dans le rapport annuel de la caisse des recherches scientifiques pour 1906.

Recherches personnelles sur la vaccination antituberculeuse. Résumé dans le recueil ci-dessus, pour 1906.

Etude sur quelques modes de vaccination antituberculeuse. Rapport annuel à la caisse des recherches scientifiques, décembre 1907.

Vaccination antituberculeuse sur le bœuf. IXe Congrès international de méd. vétérinaire de la Haye, 1909.

Tuberculinothérapie et sérothérapie antituberculeuse.

Recherches sur l'obtention d'un sérum antituberculeux (avec L. Gaillard). Congrès international de médecine, Paris 1900.

Effets curateurs du sérum antituberculeux. Congrès international de médecine, Paris 1900.

Contribution à l'étude du traitement spécifique de la bacillose de l'homme par les agents de l'immunisation passive et active, sérum antituberculeux et tuberculines (avec F. Dumarest). Revue de la tuberculose 1909.

Sur les indications et le mode d'emploi des tuberculines en thérapeutique humaine (avec F. Dumarest). Revue de la tuberculose 1909.

Quelques essais de physiologie pathologique sur la tuberculose.

Introduction à l'étude des troubles de la température des combustions respiratoires et de la thermogénèse sous l'influence des toxines bactériennes (en collaboration avec Laulanié). Mémoire in Archives de physiologie, octobre 1895.

Variations des combustions respiratoires et de la température centrale chez le lapin sous l'influence de la tuberculose expérimentale aigüe et chronique (en collaboration avec LAULANIÉ). Congrès de la tuberculose de Paris, octobre 1905.

Des combustions respiratoires dans la tuberculose chronique du bœuf (en collaboration avec LAULANIÉ). Congrès de la tuberculose de Paris, octobre 1905.

Etude sur les rapports entre les principes essentiels de l'urine et l'évolution clinique de la tuberculose chez l'homme (en collaboration avec MM. DUMAREST et MAIGNON). Travail du sanat. d'Hauteville. Congrès de la tuberculose de Paris, octobre 1905.

De l'élimination urinaire du tuberculeux, les principes essentiels de l'urine dans leurs rapports avec l'évolution clinique de la tuberculose chez l'homme (en collaboration avec MM. DUMAREST et MAIGNON). Revue de la tuberculose, août 1907.

Influences prédisposantes ou empêchantes.

De l'influence de l'infection streptococcique sur l'évolution de la tuberculose chez le lapin (en collaboration avec NICOLAS). Congrès pour l'étude de la tuberculose, Paris 1898.

Essai expérimental sur un antagonisme signalé par quelques pathologistes entre la fièvre typhoïde et la tuberculose (en collaboration avec M. DUMAREST). Comptes-rendus de la Soc. de biologie, séance du 28 octobre 1899.

Démonstration expérimentale de la prédisposition créée par la tuberculose septicémique ou infectieuse vis-à-vis d'elle-même. Congrès international de médecine, Paris, août 1900.

De l'influence exercée par certains médicaments réputés antituberculeux sur la résistance de l'organisme à la tuberculisation expérimentale. Journal de physiologie et de pathologie générale 1902.

Bactériologie dans ses rapports avec les aliments et les boissons.

Etude sur le pouvoir pathogène des pulpes de betteraves ensilées. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 14 novembre 1892.

Des moyens de diminuer le pouvoir pathogène des pulpes de betteraves ensilées. Comptes-rendus de l'Académie des sciences, 12 décembre 1892.

Recherches expérimentales sur le pouvoir pathogène des pulpes de betteraves ensilées et sur le moyen de l'amoindir. Mémoire complet avec figures in Annales agronomiques 1893.

Analyseur bactériologique pour l'étude des germes de l'eau. Archives de physiologie 1887.

Rapport à M. le Maire de Lyon, sur l'étude biologique des eaux destinées à l'alimentation de la ville de Lyon (en commun avec M. CHAUVEAU). Lyon 1885.

Influence de l'agglomération lyonnaise sur la population microbienne des eaux du Rhône. Annales de la Soc. d'agriculture, histoire naturelle et arts utiles de Lyon, 1886.

Sur la présence et la destruction du virus de la tuberculose dans la viande du bœuf et les règles à prescrire concernant la prohibition des viandes infectées (en commun avec M. CHAUVEAU). Comptes-rendus des séances du 2e congrès national des vétérinaires de France, Paris 1885.

Moyens d'empêcher la propagation de la tuberculose des animaux à l'homme. Communication faite au Congrès pour l'étude de la tuberculose, Paris 1888.

Deux rapports avec recherches originales sur un projet d'amélioration et d'extension du service des eaux de la ville de Lyon. Conseil d'hygiène, 24 avril et 3 juillet 1890 et Revue d'hygiène 1891.

De la tuberculose des animaux au point de vue de l'hygiène alimentaire. Mémoire lu au Congrès pour l'étude de la tuberculose, à Paris, 29 juillet 1891, et Congrès international d'hygiène tenu à Londres, août 1891.

Innocuité du pain pendant une épidémie de fièvre typhoïde d'origine hydrique. Soc. de méd. de Lyon, 8 février 1897.

De l'assistance des tuberculeux indigents à domicile (dispensaire de fortune). Bureau international de la tuberculose, réunion de Philadelphie, 1908.

Nécessité de l'inspection des vacheries et du contrôle de la production du lait. Association française pour l'avancement des sc. Congrès de Clermont-Ferrand, 1908.

Questions diverses.

Nouvelle contribution à l'étude bactériologique de l'influenza. Soc. de méd. de Lyon, novembre 1892.

Sur une forme atypique de la vaccine généralisée sur le jeune cheval. Soc. de biologie, 11 janvier 1896.

Sur le traitement des tumeurs malignes par le sérum d'âne normal et le sérum d'ânes inoculés avec du suc d'épithéliome (avec J. COURMONT). Bulletin de l'Ac. de méd., 12 mai 1896.

Remarques sur l'emploi des sérums thérapeutiques. Congrès international de médecine de Lyon, mars 1901.

Aperçu sur les théories actuelles de l'immunité. Société de médecine de Lyon, mars 1901.

Etat actuel de la question de la sérothérapie. Conf. faite à la Société vétérinaire du Puy de Dôme, avril 1901.

Mécanisme de la glycosurie dans la rage. Soc. des sciences vétérinaires de Lyon, juillet 1901.

Recherches expérimentales et cliniques sur la pathogénie et le traitement du tétanos (avec LÉON TRIPIER). Soc. de biologie 1869 et Archiv. de phys. normale et pathologique, 1870.

Sur un microbe particulier trouvé dans le sang du malade de l'influenza. Soc. de médecine de Lyon, 1890.

La peste bovine en Egypte. Rapport à M. le Ministre de l'agriculture du gouvernement français. An. de la Soc. d'agricult. de Lyon, 1905.

Recherches sur les virus et l'atténuation du virus de la peste bovine. Soc. des sc. vétérinaires de Lyon, 28 octobre 1905 et 7 février 1906.

Contribution à l'anatomie pathologique de la peste bovine (avec M. BALL). Archiv. de méd. exp. et d'anat. pathologique, 1908.

DALL' ISTITUTO DI FARMACOLOGIA E TERAPIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
DIRETTO DAL PROF. IVO NOVI.

I gas del sangue durante l'uso di antipirina fenacetina e antifebbrina

DEL

DOTT. GUIDO M. PICCININI
Aiuto e libero docente.

Generalità.

1. Da vario tempo insieme coi laureandi in medicina e coll' indicazione e coi suggerimenti del nostro maestro il prof. IVO NOVI, si studia la influenza che determinati farmaci possono esercitare sul-l'*ossigeno mobile* del sangue (1). Per i risultati via via ottenuti (2) parve a me interessante conoscere anche le variazioni quantitative dell' *ossigeno totale* del sangue che potevano succedere nelle medesime condizioni sperimentali. Così oggi sono in grado di presentare i dati ottenuti durante l'azione dei tre antipiretici tipici, antipirina fenacetina e antifebbrina. Tali nuovi risultati, insieme con le precedenti mie analisi sopra la viscosità e la crioscopia del sangue, pure durante l'uso di detti farmaci (3), riempono una lacuna che esisteva nella già tanto ricca letteratura dei tre antitermici in discorso.

---

(1) IVO NOVI, Memorie R. Accademia Scienze, Bologna, 1894, (serie V, t. IV), 1-33 dell'estr.; Arch. f. die gesam. Physiol., 1894, LVI, 289-303. LO STESSO, Memorie R. Accademia Scienze, Bologna, 1902 (serie V, t. X), 121-147.

(2) G. SEGADELLI, Gazz. Ospedali e Cliniche, 1899, n. 132, pag. 1-12 dell'estr., G. Q. GALLI, Arch. Farmacol. e Terapeut., 1902, X, 70-92; G. BACIALLI, ivi, 1906, XII, 279-290; A. MUGGIA, Bullett. Scienze Mediche, Bologna, 1906, LXXVII, 379-389; T. CORTESI, ivi, 1907, LXXVIII, 231-253; D. MARTELLI, ivi, 1908, LXXIX, 305-320; F. SIMIL.., ivi, 1909, LXXX, 267-281; A. A. ZACCARIA, Arch. di Farmacol. e Terapeut., 1910, XVI, 133-163; G. ROCCHI, Arch. di Farmacol. sper. e Scienze Affini, 1911, XII, 317-324.

(3) G. M. PICCININI, *Variazioni viscosimetriche e crioscopiche del sangue per l'uso di antipirina fenacetina ed antifebbrina*. Arch. di Farmacol. sperim. e Scienze Affini, 1911, XII, 193-209.

Fui spinto ad eseguire tal genere di ricerche dal desiderio di trovare, per la maggiore conoscenza di detti farmaci, altre differenze di contegno nella loro crescente graduale azione ematolitica rendendo essi il sangue di color lacca in vario grado (4) : ed inoltre, specialmente in riguardo all'antipirina, dall'idea che eventuali variazioni dei gas del sangue potevano interpretarsi come nuovi segui dell'azione d'essa sul ricambio materiale : argomento questo tuttora aperto per disaccordo di pareri, e certo importante dal doppio punto di vista, terapeutico e farmacologico. La diminuzione del ricambio materiale può infatti essere considerata come un meccanismo dell'azione antitermica dell'antipirina, e può d'altra parte costituire un fenomeno che controindichi l'uso dell'antipirina medesima nelle febbri d'infezione, come pensano ROBIN e BARDET) (5).

Tecnica.

2. Posso esimermi dal riferire i particolari della ***tecnica seguita per l'analisi dei gas***, perchè essi si trovano largamente esposti in altra mia memoria (6), ed in parte anche in un lavoro del nostro Maestro (*1bis*) che già usò gli stessi apparecchi, e dove quelli tacciono, supplirono le regole generali della tecnica gasometrica, che si leggono in molti libri (*).

Ricorderò solamente che per la *estrazione dei gas* ho ricorso al vuoto barometrico, coadiuvato dal calore, servendomi di una *pompa a mercurio Plüger-Geissler* (di Franz Müller di Bonn) : che ho preso il sangue direttamente dall'arteria mediante una siringa e che valutavo in modo esatto *la quantità di sangue* entrata nella pompa, perchè spingevo tutto il sangue dalla siringa in una buretta graduata unita, mediante un tubo a tre vie, al recipiente estrattore PFLÜGER e leggendo prima e dopo sulla buretta medesima il livello del liquido ; e ricorderò che *il sangue non è mai stato in contatto con l'aria*, perchè siringa, buretta e tubi di raccordo erano previa-

(4) Agenti lacchizzanti, come dice Aducco (in : H. BEAUNIS e V. ADUCCO, *Elementi di Fisiologia umana*, I, 811 ; Torino, 1907, Unione Tip.-Editrice), seguendo i barbari tedeschi.

(5) Vedi in : IVO NOVI, *Trattato di Farmacoterapia*, I, 757., Torino, 1907, Unione Tip.-Editrice.

(6) Inserita nel volume : *Scritti Medici in omaggio a Augusto Murri* : XXXV *Anno d'insegnamento. A cura della Società Medico-Chirurgica di Bologna*, 1912 (Vedi pag. 46 e seg. : I gas del sangue prima e dopo la stasi di Bier).

(*) Per esempio in : H. BEAUNIS e V. ADUCCO, opera citata, pag. 781 e seg.

mente unti di olio di vaselina bollito, e perchè la buretta conteneva una certa quantità di detto olio, il quale fungeva da tappo mobile in immediato contatto col sangue ; e ricorderò infine che il ***tempo dal salasso all'estrazione dei gas è stato brevissimo: 2-3 minuti.*** — Quanto alla ***valutazione dei gas*** ho seguito il metodo chimico ordinariamente usato (7) : lettura dei gas totali ; assorbimento del CO_2 con KOH : nuova lettura ; assorbimento dell'O_2 con C_6 H_3 $(OH)_3$; terza lettura : valutazione del N per differenza, attendendo varie ore tra una lettura e l'altra affinchè liquidi e gas raggiungessero l'equilibrio di temperatura ; il quale era facilitato da un manicotto di acqua circondante la buretta eudiometrica, ottenuto con un largo tubo cilindrico a sifone, che era tolto e ricollocato ad ogni operazione : le soluzioni dei reattivi erano racchiuse in apparecchio a spostamento di mercurio con la forma di Y che ne facilita assai l'uso (*). ***Ho ridotto i gas alle condizioni normali***, cioè a t° O e a mm. 760 di mercurio, servendomi della formula di REGNAULT, ***e ho riportato i nuovi dati a 100 cm³ di sangue.***

Il sangue esaminato è sempre stato l'arterioso.

3. I ***cani*** che mi servirono per le ricerche erano già abituati all'ambiente e ai pasti del canile ; erano di indole quieta, così ***respiravano tranquillamente*** durante il salasso, dopo il quale venivano messi in libertà. ***Il volume di sangue di ogni salasso*** è stato di cm³ 25, ricavato da grosse arterie, e spesso senza interrompere il corso del sangue, come già usai (6) con tecnica simile a quella di altri (8). Il ***tempo dei salassi*** fu tra la quarta e la quinta ora dal pasto.

Frattanto con le cautele e le modalità di tecnica ora accennate, credo di avere eliminate tutte quelle condizioni che sono capaci come ognuno sa, di mutare per se medesime le quantità dei gas del sangue.

Come nelle altre mie ricerche (6), ho ***somministrato i farmaci per via gastrica*** con la sonda, allo scopo di avvicinarmi il più possibilmente alle condizioni della terapia usuale dei tre antitermici, e ciò, anche considerando la quasi insolubilità della fenacetina e dell'antifebbrina, gli effetti delle quali volevo confrontare con quelli del-

---

(7) R. BUNSEN, Gasometrische Methoden, 2 Aufl., 1877, pag. 1-388. Braunschweig, F. Vieweg und Sohn. (Fresenius scrive : « C'est un volume précieux pour tous ceux qui veulent faire des analyses des gas »). J. GEPPERT, ***Die Gasanalyse und ihre physiologische Anwendung nach verbesserten Methoden.*** Berlin, 1885, A. Hirschwald, 1-130.

(*) Ideato del nostro Maestro. Vedi : I, NOVI, l. c., (*ibis*) pag. 129.

(8) A. MOSSO e G. MARRO, Rendiconti R. Accademia Scienze, Roma, 1903, XII, 460-463.

l'antipirina pur sapendo che l'assorbimento di quelle è non meno rapido di questa, che è solubilissima. Per somministrare la fenacetina e l'acetanilide non ho ricorso a sospensioni gommose o saline o a soluzioni idroalcoliche (*) ; ma ho semplicemente sbattuto in poca acqua di fonte la dose dell'antitermico, versato il tutto nell'imbuto unito alla sonda già in sito, e quindi sopraversato l'acqua di lavatura del bicchiere e ciò per tante volte quante ne occorrevano per rendere bicchiere ed imbuto privi di ogni particella di farmaco, che rimaneva aderente alle loro pareti. Così mi occorrevano per tale bisogna da cm^3 150 a 200 di acqua. Estratta la sonda ad operazione finita, e fattovi passare acqua, questa ne usciva sempre priva di corpuscoli : per conseguenza tutta la fenacetina o l'antifebbrina era passata nello stomaco.

4. Le *dosi usate* non furono uguali per i tre antitermici, ma appropriate alla farmacodinamica d'oguno d'essi ; perciò decrescenti dall'antipirina alla fenacetina, da questa all'acetanilide. La loro scelta non ruiscì tuttavia facile, nè la consultazione dei trattatisti chiarì i dubbi, perchè si vedono riuniti in un solo fascio i risultati avuti da animali di specie diverse (rane, conigli, cani, uomo), ovvero da dosi troppo differenti ; talchè si può dimostrare che è apparente il disaccordo che alcuni mettono in luce nelle conclusioni sull'influenza dell'antipirina sopra il ricambio, ed in parte anche sul sangue, che sono argomenti i quali più da vicino c'interessano. — Io ho voluto sperimentare con dosi alte, medie, piccole, e credo, in seguito alle mie ricerche bibliografiche e sperimentali, di porre i limiti approssimativi come qui segue.

Somministrazione gastrica nel cane, a stomaco vuoto :

	di *antipirina*	di *fenacetina*	di *acetanilide*
dosi piccole per kg.	= cg. 8-15	cg. 5-10	cg. 2-5
» medie »	= » 15-25	» 10-20	» 5-10
» alte »	= » 25-45	» 20-35	» 10-25

Al di là della dose più alta, si ottengono fenomeni tossici di un certo grado, che pel genere delle mie ricerche sono da evitarsi.

Non ho dimenticato la *proporzionalità equimolecolare* fra anti-

(*) Come facevano BALDI (1890), WOOD (1901) ed altri.

pirina, fenacetina ed acetanilide (p. m. 188, 179, 144), eseguendo una esperienza a tal riguardo, col prendere come punto di partenza l'antipirina, godendo questa la minore azione sull'emazie.

Le quantità equimolecolari furono: antipirina g. 0,25, fenacetina g. 0,236, acetanilide g. 0,158, tutte per kg. di cane, perchè tutte corrispondono a gr. mol. 0,00132, come si vede nelle esperienze 2a, 6a, 9a.

La proporzionalità equimolecolare è perciò rispettata, se non esattamente, anche con le dosi ricavate dalla proporzionalità farmacodinamica, come si vede nelle altre esperienze. Ho usato antipirina Meister LUCIUS-BRUNING di Hoechst, fenacetina BAYER e C. di Elberfeld, antifebbrina MERCK di Darmstadt.

Antipirina

5. *Le esperienze da me eseguite con l'antipirina* si trovano nei quadri che seguono.

Nella *prima tabella* vediamo che *una dose alta*, corrispondente a g. 0,38 per kg., data in una sol volta, *produce nel sangue arterioso prima un aumento e più tardi una diminuzione dell'O_2, accompagnati l'uno e l'altro da aumento del CO_2*. Alla terza ora dalla somministrazione dell'antipirina, l'aumento dell'O_2 era di cm_3 2,3 (%) quello del CO_2 di cm_3 5,5 ; il sangue aveva colore rosso intenso, le urine davano la reazione dell'antipirina, il cane si presentava normale. Alla sesta ora l'O_2 era diminuito di cm_3 1,5 (%), il CO_2 invece era ancora in aumento di cm_3 3 ; ma il sangue si presentava di un color rosso, quasi color lacca, senza però mostrare lo spettro della metemoglobina, le urine davano marcatissima la reazione dell'antipirina, e il cane non era più vivace ma sonnolento. Il di seguente si mostrava abbastanza vivace ; il suo sangue non ancora del colore naturale. Fatto l'esame dei gas alla 72ma ora dalla somministrazione del farmaco, i gas furono trovati nelle quantità normali (vedi tab.).

Risultati simili ha prodotto una dose media, di g. 0,25 per kg., data come la precedente in una sol volta ad un grosso cane sano come si vede nella *tabella 2a*. Dopo quasi tre ore dalla somministrazione di antipirina l'O_2 del sangue era aumentato di cm_3 1,1, alla sesta ora diminuito di cm_3 3,1 in modo più notevole quindi della precedente esperienza. Il CO_2 invece, dopo un lievissimo aumento, diminuì fino a cm_3 7,8.

In questo periodo anche in cotesto caso il sangue era non bene rosso, le urine con reazione positiva per l'antipirina, ma il cane di

Esper. 1ª : *Cane di kg. 21, sano, adulto, bastardo,* ♂ : *dose alta di antipirina, cioè g. 0,38 per kg , totale g. 8 : dati in una sol volta per via gastrica in cm³ 200 d'acqua. (g 8 sono la dose massima umana per le 24 ore segnata nella Farmacopea francese).*

Quantità percentuali in cm_3 dei gas del sangue (carotideo destro)

gas	O_2	CO_2	N	NOTE
				Il cane si mostrò depresso, sonnolento alcun tempo dopo l'antipirina e tale fu sino a sera.
prima	10,9	23	2 0	Ore 11; t° rettale 38,6; ore 11,30 antipirina.
dopo ore 3	13,2	28 5	2 5	» 14,30; t° rett. 39 2; reazione dell'antipirina nelle urine evidente.
differ.	+2,3	+5,5		
dopo ore 6	9,4	26	2,8	» 17,30; t° rett. 38 9: urine come sopra; *sangue color lacca* più del precedente: spettro della metemoglobina assente
diff.	*−1,5*	*+3*		
dopo ore 72	11.5	25,1	2	il terzo giorno dall' esper.; cane normale.

Esper. 2ª : *Cane di kg. 20, sano, adulto, bastardo,* ♀ : *dose media di antipirina, cioè g. 0,25 per kg., = gr., - mol 0 00132, totale g. 5 : dati in una sol volta per via gastrica in cm³ 200 d'acqua. (g 5 sono la dose massima umana per le 24 ore segnata nella Farmacapea italiana).*

Quantità percentuali in cm³. dei gas del sangue (carotideo sin.)

gas	O_2	CO_2	N	NOTE
				Durante l'esperienza il cane non mostrò segni degni di nota
prima	18	37.5	2	Ore 9; t° rettale 38,1; ore 9,15 antipirina.
dopo ore 2,45'	19.1	38.2	2.6	» 12; t° rett. 37; *sangue* con accenno al *color lacca*; spettro metemoglobina assente.
differenza	*+1,1*	*+0,7*		
dopo ore 6	14 9	29.7	2	» 15,15; t° rett. 37; *sangue color lacca* poco evidente: spettro metem. assente: urine con reazione evideute dell'antipirina.
diff.	*−3.1*	*−7,8*		
dopo ore 24	17 6	36	3	— sangue di color normale.

Esper. 3ª : *Cane di kg. 14.2, sano, adulto, bracco, ♂ : dose piccola di antipirina cioè g. 0.10 per kg., totale g. 1.42 : dati in una sal volta per via gastrica in cm³ 150 d'acqua.*

Quantità percentuali in cm³. dei gas del sangue (carotideo sin.)

gas	O_2	CO_2	N
prima	17	34	1,2
dopo ore 3	16,3	31	1,5
diff.	—	—	
dopo ore 6	16,8	36	1,8
diff.	—	—	

NOTE

Durante l'esperienza il cane si mantenne del suo umore; urinò molto.

Ore 10; t° rettale 37,9; ore 10 20 antipirina;

» 13 20; to rett. 37 9;

» 16 20; t° rett. 37,8; urine con reazione evidente dell'antipirina; sangue normale; cane vivace.

Esper. 4ª : *Cane di kg. 15.5, sano, adulto, da pastore, ♂ : dose piccola di antipirina, cioè g. 0.15 per kg., continuata per 6 dì : cioè g. 2.325 al dì in due volte (mattino e sera), totale g. 13,95 : dati per via gastrica in cm³ 100 d'acqua ogni volta.*

Quantita percentuali in cm³. dei gas nel sangue (arterioso)

gas	O_2	CO_2	N
prima	15.8	39	2
dopo g. 4.65	14,4	32.4	3,1
diff.	*− 1,4*	*− 6,6*	
dopo g. 9.3	12,5	28.4	2,8
diff	*− 3,3*	*− 10.6*	
dopo g. 13.95	11	29	1,5
diff.	*− 4,8*	*− 10*	

NOTE

I salassi si eseguirono dall'arteria femorale destra o sin., a cane digiuno dalla sera.

6 novembre ore 9; t° rett. 38;
» 10 e 18 antipirina g 2.325
7 » » » » » 2.325

8 » » 9; salasso; t° rett. 38°; reazione evidente dell'antip. nelle urine; cane normale;
» 19 e 18 antipirina g 2.325
9 » » » » 2,325

10 » » 9. salasso; t° 37°;
» 10 e 18 antipirina g 2.325
11 » » » » 2.325

12 » » 9, salasso; t° 37,1; antipirina totale g 13.95 urine come il dì 8; sangue di color normale.

aspetto normale. *Una dose piccola* di antipirina, come g. 0,10 per kg. di cane data nel solito modo, come mostra la *tabella 3ª*, *non produce variazioni apprezzabili* nei gas del sangue.

Invece dosi un poco più alte, *però sempre piccole* (g. 0,15 per kg.) ma *ripetute per alcuni giorni*, come si vede nella *tab. 4ª*, danno *una costante graduale diminuzione dell'O_2*. Questo dalla media normale di cm_3 15,8 % scende a cm_3 14,4 al 3° giorno dopo g. 4.65 di antipirina ; indi a cm_3 12,5 al 5° giorno dopo gr. 9.3 ed ancora a cm_3 11 al 12mo giorno dopo gr. 13,95 di antipirina, perdendo quindi via via cm_3 1,4. 3,3. 4.8. Corrispondentemente a queste cifre si comporta il CO_2.

Per quanto riguarda l'O_2 noi ci troviamo quindi di fronte a due fenomeni, cioè *un aumento* prodotto da una sola dose alta o anche media di antipirina, e *una diminuzione* costante graduale in seguito a piccola dose ripetuta giornalmente.

E poichè all'aumento sopra detto succede poco dopo una diminuzione, come s'è visto io penso che *la diminuzione dell'O_2 costituisca il fenomeno più importante prodotto dall'antipirina.*

6. *Tale fenomeno è primitivo o secondario nella farmacodinamica dell'antipirina?*

Io credo che il fenomeno sia secondario, debba cioè considerarsi come un effetto di due proprietà godute dall'antipirina e queste sono : il suo passaggio attraverso la parete delle emazie, a differenza di altre sostanze per le quali gli eritrociti non sono permeabili, e la sua azione protoplasmatica.

Noi sappiamo che specialmente HEDIN (9) ha studiato molte sostanze dal punto di vista della permeabilità delle emazie per esse, ed ha veduto che l'antipirina si comporta come il cloruro, il bromuro, l'etilsolfato ed altri sali d'ammonio : penetra nei globuli rossi qualunque sia la sua concentrazione nel sangue e si diffonde ugualmente tra plasma ed eritrociti. Allora deve entrare in scena, secondo me, l'azione protoplasmatica dell'antipirina, ammessa dalla maggior parte degli osservatori, per la quale vengono depressi lo sviluppo e le azioni di microorganismi, fermenti ed enzimi (*). E però tale proprietà biologica inibitrice dell'antipirina deprimerà, limiterà anche la più importante funzione del globulo rosso, quella del fissare l'ossigeno dell'aria.

Il fenomeno viene quindi a presentarsi a noi sotto forma di una

---

(9) S. G. HEDIN, Pflüger's Archiv, 1897, LXVIII, 229-338.

(*) Vedi bibliografia in IVO NOVI, opera citata a nota (5), pag. 746 e seg.

minore quantità di O_2 del sangue. Cosi infatti vedemmo. E poichè il sangue esaminato era direttamente reduce dai polmoni, esso dimostra che, quando vi circola antipirina, non è più capace di caricarsi di ossigeno come nella misura normale. Se la somministrazione dell'antipirina è unica, tale fenomeno può sussistere solo ; se invece il farmaco viene dato periodicamente per più giorni seguentisi, allora le ossidazioni dell'organismo si compieranno in modo limitato e ne risulterà un rallentamento del ricambio materiale.

Questo invero è stato osservato da molti autori ([10]), tanto da piccole quanto da medie dosi, in organismi sani ed ammalati, e riceve quindi secondo me nuova luce dalle presenti analisi. « Non si può non ammetterre, conclude il nostro Maestro (*), che l'antipirina eserciti un'azione deprimente sul ricambio materiale. Ciò dice la sua azione generale sul protoplasma, la sua azione sulla temperatura e le esperienze concordanti sull'uomo. Dosi altissime invece possono anche produre l'effetto opposto ». Gli è per questo che noi vediamo un aumento dell'O_2, invece di una diminuzione, nei primi tempi dalla somministrazione di alta dose di antipirina (esp. 1ª). E qui certamente la maggior quantità di O_2 significa un maggior carico di detto gas da parte delle emazie, e non una minore utilizzazione d'esso per opera dei tessuti, perchè il sangue esaminato è reduce diretto dai polmoni. Penso questo perchè nello stesso tempo anche il CO_2 aumenta, e non diminuisce come per opera ad esempio del cloroformio, etere e cloralio ([11]), per i quali s'è dimostrato che rallentano gli scambi respiratori interni ed esterni. E neppure regge il paragone con gli stati avanzati dell'assorbimento dell'antipirina, dove troviano che il rapporto $\frac{CO_2}{O_2}$ del sangue arterioso segna una curva differente da quella prodotta con gli anestetici.

Nell'esperienza 4 infatti durante sei giorni di somministrazione di piccola dose di antipirina troviamo che il rapporto $\frac{CO_2}{O_2}$ dal valore normale 2,46, scende a 2,25-2,27, per poi salire a 2,56 dopo gr. 13,95 di farmaco. Siccome i fattori del rapporto mutano contemporaneamente, non possiamo dire che la salita sua dimostri una causa contraria a quella che ha prodotto la discesa. Questa, osservando i dati della tab. 4ª, ci parla per una diminuzione di CO_2 nel sangue ;

(10) Oltre la bibliografia in IVO NOVI, opera citata (5) pag. 752, vedi : C. CERVELLO (Palermo), *Influenza degli antipiretici... Arch. di Farmacol. e Terapeut.* 1910, XVI, 83-95 ; 1911, XVII, 95-100 ; Arch. f. exp. Pathol. und Pharmokol., 1910, LXII, 356-364.

(*) IVO NOVI, opera citata, nota (5), pag. 754.

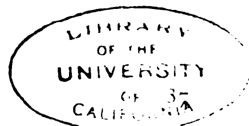
(11) CH. LIVON, Comp. R. Soc. Biologie, 1902, 1319-1320.

quella, la salita, è dovuta non ad aumento di CO_2, che anzi CO_2 si mantiene stazionario, ma a crescente diminuzione di O_2. Gli è che ci troviamo di fronte ad un mutamento intimo del globulo rosso, dovuto ad un farmaco quale è l'antipirina, che non solo attraversa la parete delle emazie, non solo esercita una azione paralizzante sui protoplasmi, ma che è anche capace di far uscire l'emoglobina dall'emazia nel plasma, e ciò fino al punto da rendere il sangue scuro, color lacca, come si vede nelle mie esperienze, 1ª e 2ª, dove il sangue poteva contenere il 0,4-0,5 % di antipirina. E se le concentrazioni diventano altissime, anzi mortali (1-1,8 %, BALDI 1891: 2 %, SAWADOWSKI, 1888) (12), allora al color lacca succede una vera azione ematolitica con formazione di metemoglobina in circolo. Sarebbe quindi desiderabile ed opportuno avere analisi contemporanee di sangue venoso, tolto questo proprio dal cuore destro, al fine di potere avere le differenze fa CO_2 venoso e CO_2 arterioso e rispettivamente fra O_2 arterioso e O_2 venoso: differenze che mentre ci darebbero dei segni più sicuri dello stato funzionale del globulo rosso, per quello che si riferisce al carico e scarico di O_2, ci offrirebboro anche d'altra parte degli indizi sulla certo *rallentata respirazione interna*.

7. Tale rallentamento tuttavia ci viene detto dalla constante graduale diminuzione dell'O_2 nel sangue arterioso, svelata dalle esperienze che presento, e come anche ci viene avvalorata dalle ricerche di SENTA (13) che ha voluto studiare « in vitro » gli effetti di alcune sostanze sulla respirazione dei tessuti. È vero che SENTA conclude che solo a concentrazioni elevate l'antipirina ostacola i fenomeni respiratori dei muscoli isolati. Ma osservando le sue esperienze una ad una si constata che anche le aggiunte di antipirina dell'*uno per mille*, al miscuglio alcalino liquido contenente i tessuti, produce effeti apprezzabili. Concentrazioni minori non ha usate il SENTA, mentre ha esperimentato dosi del 2, 4, 10 per mille. Ora vediamo che g. 100 di muscoli di cane, i quali assorbivano cm³ 245 di O_2 ed eliminavano 150 di CO_2, dopo l'aggiunta di antipirina all' 1 ‰, assorbivano cm³ 230 di O_2 ed esalavano cm³ 140 di CO_2 (esp. 5ª); dimostravano quindi una diminuzione dei loro scambi respiratori: tenue se vogliamo, ma pur sempre diminuzione. SENTA ha fatto questa solo

(12) Calcoli eseguiti sulle esperienze di questi autori: vedi fonti bibliografiche in: F. BATTISTINI, Rimedi Nuovi, ecc., Torino, Unione Tip.-Editrice Torinese, 1895, Vol. I, 160.

(13) S. SENTA (Genève), *Action des antipyretiques et des alcaloïdes sur la respiration des tissus « in vitro »*. Arch. intern. de Pharmacodyn. et Therap., 1908, XVIII, 217-235.



esperienza su muscoli di cane con l'1 $^0/_{00}$ di antipirina: l'ha ripetuta invece sopra muscoli di piccione, che sono più sensibili agli agenti chimici, ed ottenne una diminuzione di cm³ 17 per l'O_2 e di 39 per CO_2 (esp. 8) : un'altra volta l'effetto fu più cospicuo: l'assorbimento di O_2 diminuì di cm³ 50, l'esalazione di CO_2 s'abbassò di cm³ 70 (esp. 9ª) essendo uguali tutte le altre condizioni. Mi pare quindi un po' esagerata la conclusione di SENTA, le prove del quale avvalorano comunque l'induzione che io ho ricavato dalle mie analisi e che poco fa esposi: vale a dire che il minor carico di O_2 da parte del sangue deve produrre un rallentamento degli scambi gassosi ed anche nutritivi dei tessuti.

Frattanto se dai fenomeni della respirazione interna passiamo a quelli della *respirazione esterna*, cioè dello scambio gassoso tra l'ambiente e il sangue, troviamo i risultati di LIEPELT [14] ottenuti studiando l'aria respirata, i quali dimostrano una sensibile diminuzione dell'assorbimento di O_2 e dell'esalazione di CO_2 nell'uomo sano durante l'uso di antipirina. Negli esperimenti di LIEPELT si vede per esempio che, in un uomo sano, giovane, il quoziente respiratorio dal valore normale giornaliero medio di 0,75, scende alla media di 0,69 dopo g. 10 di antipirina, suddivisi in tre giorni di somministrazione. Fatti i calcoli del volume dei gas assorbiti ed eliminati par kg. di peso e per minuto, ottiene LIEPELT in una esperienza queste cifre: *senza antipirina*: O_2 assorbito = cm³ 4,1 : CO_2 esalato = cm³ 3.4 : *con antipirina*: O_2 = cm³ 3,7 : CO_2 = cm³ 2.6. Tutte le sue esperienze diedero risultati simili. Talchè per altra via sperimentale LIEPELT conferma nell'uomo quello che io ho fatto conoscere nel cane: cioè una diminuzione della capacità dell'emoglobina di fissare l'ossigeno atmosferico, sotto l'influenza dell'antipirina; come logica conseguenza di questo importante fatto, convalidata ancora dai risultati di SENTA ora veduti, sorretta inoltre dalle nozioni che abbiamo (cfr. sopra) intorno al contegno del ricambio materiale ed alle proprietà protoplasmatiche dell'antipirina, si può ritenere che, al minor carico di ossigeno da parte delle emazie, segua un rallentamento degli scambi gassosi e forse anche nutritivi fra sangue e tessuti.

In ordine a questo argomento mi parebbe utile studiare la respirazione di tessuti provenienti da animali cui fu data antipirina, piuttostochè ripetere le prove con la solita aggiunta del farmaco a poltiglia di tessuti normali. È vero che si ritiene tuttora che l'an-

(14) K. LIEPELT (Jena), *Ueber den Einfluss von Antipyrin und Chinin auf den Gaswecksel des gesunden Menschen*. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmokol., 1900, XLVII, 151-165.

tipirina si elimini inalterata ([15]) ; e che quindi si pensa che gli effetti suoi non siano dovuti a prodotti di sua trasformazione ; ma sembra a me pur anche vero che, nel modo da me indicato, possiamo riconoscere il contegno di tessuti sui quali si è esplicata già non solo l'azione protoplasmatica dell'antipirina, ma anche l'irrorazione con sangue che già subì l'azione dell'antipirina, cioè con globuli variamente alterati se non nella struttura certo nella loro funzione. E pertanto farò delle analisi sopra la riduzione dell'ossiemoglobina per opera appunto di muscoli d'animali antipirinizzati in confronto con muscoli normali (Hoppe-Seyler, 1866-'68) ; ed altre con tessuti sani sopra sangue d'animale antipirinizzato.

Queste insieme con altre prove in vitro sui gas totali del sangue defibrinato e con l'aggiunta di varie quantità di antipirina, ci daranno anche dei risultati che potranno meglio chiarire quelli veduti poco fa *in vitro*, per ciò che si riferisce alla sede d'azione del farmaco. Vero è che FERRANINI ([16]) ha trovato che la disintegrazione del glicogeno epatico è rallentata dall'antipirina tanto in vivo quanto in vitro. Ma *l'aumento di O_2* nel sangue arterioso da noi veduto nel primo tempo d'azione di alte dosi di antipirina (cf. sopra) depone già per un effetto di una stimolazione del sistema nervoso, di una azione irritante locale, alla quale poi seguirà l'azione diretta inibitrice sulle emazie.

Fenacetina — Antifebbrina.

8. *I risultati ottenuti con l'uso di fenacetina e di acetanilide* si vedono raccolti nelle tabelle seguenti (esp. 5ª — 10ª). L'uno e l'altro antitermico vennero sperimentati con dosi paragonabili fra loro, e sopra cani simili di età, di peso, di condizioni nutritive e anche per lo stato del periodo digestivo, come facilmente si legge in ogni tabella, in ognuna delle quali ho inscritto tutte le notizie importanti, che qui mi pare soverchia cosa ripetere.

Vediamo pertanto che dietro l'uso di fenacetina, l'O_2 *diminuisce sempre* in tutti i casi, cioè con qualunque dose ed in ogni tempo dalla somministrazione di questa : che la diminuzione ha carattere costante, gradualmente crescente coll'aumento della dose (esp. 5ª e 8ª) o col prolungarsi del tempo di azione di dose piccola (esp. 7ª); che

---

(15) D. JONESCU, *Uber die Antipyrinausscheidung aus dem menschliechen Organismus*. Ber. d. deutsch. pharm. Geselsch., 1906, XVI, 133-140 : Maly's Jahresber. 1910, XXXVI, 102.

(16) G. FERRANINI (Pisa), *Contributo alla conoscenza del meccanismo di azione dell'antipirina*. Gazzetta Ospedali e Clin., 1902, nº 132, pag. 1-9 dell'esh.

Esper. 5ª : *Cane di kg 18,3, sano, vecchio, levriere, ♂ : dose media di fenacetina, cioè g. 0,16 per kg, totale g. 3 : dati in una sola volta per via gastrica con cm³ 200 d'acqua (gr. 3 sono la dose massima umana per le 24 ore segnata nella Farmacopea italiana).*

Quantità percentuali in cm³ dei gas del sangue (carotideo sin.)				NOTE
gas	O_2	CO_2	N	Il cane, dopo la fenacetina, ha presentato sonnolenza fino a tarda sera.
prima	17,2	45,6	2	Ore 11 ; t° rettale 38,4 ; ore 11,20 fenacetina.
dopo ore 3	15,2	40	2,1	» 14,20 ; t° rett 37,6 ; *sangue color lacca ;* spettro metemoglobina assente.
diff.	*— 2*	*— 5,6*		
dopo ore 6	12,3	34,3	2.6	» 17,20 ; t° rett 37,4 ; *sangue e spettro come sopra.*
diff.	*— 4,9*	*— 11.3*		

Esper. 6ª : *Cane di kg. 14, sano, adulto, spinone, ♀ : dose alta di fenacetina, cioè g. 0,236 = gr. — mol 0,00132 per kg., equimolecolare con g. 0,25 (per kg.) di antipirina (vedi esp. 2ª); totale fenacetina g. 3,304, dati in una sola volta per via gastrica con acqua cm³ 200.*

Quantità percentuali in cm³ dei gas del sangue (carotideo d.)				NOTE
gas	O_2	CO_2	N	Il cane, come il precedente, s'è mostrato assopito.
prima	16,1	38	3,1	Ore 8,15 ; t° rett. 39 ; ore 8,35 fenacetina.
dopo ore 2,45'	14,4	42,6	2,1	» 10,35 ; t° ret. 38 ; *sangue color lacca carico ;* spettro metemoglobina assente.
diff.	*— 1,7*	*+ 4,6*		
dopo ore 6	10,8	35.4	3,3	» 14,35 ; t° rett. 37,8 ; *sangue e spettro come sopra.*
diff.	*— 5,3*	*— 2,6*		
dopo ore 48	12,6	33	3	» 8,35 del 3° dì ; t° rett. 38,2 ; sangue di color normale.
diff.	*— 3,5*	*— 5*		

Esper. 7ª : *Cane di kg. 17,3, sano, giovane, bracco, ♂ : dose piccola di fenacetina, cioè g. 0,10 per kg , ripetuta per 4 dì : cioè g. 1,73 al dì in una volta : totale g. 6,92 : dati per via gastrica al mattino con cm³150 d'acqua.*

Quantità percentuali in cm³ dei gas del sangue (arterioso)				NOTE
gas	O_2	CO_2	N	I salassi si facevano dalle arterie femorali s. o. d.: il cane era eccitato.
prima	13	27	2.4	5 dicembre ; t° rettale 39 : ore 15 ore 16 fenacetina g 1.73 6 » » » » 1 73
dopo g 3.46	10,1	14.5	1,5	7 » » 10 ; t. 38.4 ; salasso ; *sangue un po' scuro* » 16 fenacetina g. 1.73 8 » » » » 1,73
diff.	*— 2.9*	*— 12.5*		
dopo g 6 92	9.8	28.2	2.6	9 » » 9 t° rett 37,4 ; salasso ; *sangue color lacca*; spettro metemoglobina assente.
diff.	*— 3.2*	*+ 1,2*		

Esper. 8ª : *Cane di kg 7, giovane, bastardo, ♀ : dose molto alta di fenacetina, cioè g. 0,429 per kg. totale g. 3 : dati per via gastrica in una sol volta con cm³ 200 d'acqua.*

Quantità percentuali in cm³ dei gas del sangue (carotideo s.)				NOTE
gas	O_2	CO_2	N	Il cane aveva avuto un salasso di cm³ 60 da 48 ore, ed era digiuno da 24 Fu trovato morto nella notte.
prima	20.5	30.2	2.5	Ore 14 : t° rett 38,6 ; ore 14,15 fenacetina.
dopo ore 1.15	16.5	46.8	2.9	» 15 30 ; salasso ; t° 37.1 : *sangue color lacca* cane dispnoico.
diff	*- 4.0*	*+ 16.6*		
dopo ore 2.40'	3.5	24 8	1,3	» 16.55 ; salasso ; t° 36.6 ; *sangue color lacca* carico ; *spettro* della *metemoglobina presente*
diff	*- 7.0*	*— 5,4*		

Esper. 9 : *Cane di kg. 20, sano, vecchio, da pastore, ♂ : dose alta di antifebbrina, cioè g 0,158 = gr — mol. 0,00132 per kg. : equimolecolare con g. 0,25 di antipirin (vedi esp. 2) e con g. 0,236 di antifebbrina (vedi esp. 6) : totale antifebbrina g. 3,16 : dati in una sol volta per via gastrica con acqua cm³ 200.*

Quantità percentuali in cm³ dei gas del sangue (arterioso). gas	O_2	CO_2	N	NOTE
				I salassi dalle arterie femorali; il cane ha perduto della sua vivacità.
prima	13,1	29,6	2	Ore 8,20; salasso; t° 38,1; ore 8,30 antifebbrina.
dopo ore 3,15'	10	31,1	2,1	» 11 45; salasso; t° 34,5: *sangue* di *color lacca* evidente; spettro della metemogl. assente.
diff.	*— 3,1*	*+ 1,5*		
dopo ore 6,30'	7,8	28,7	1 9	» 15; salasso; t° 37,2; *sangue come sopra.*
diff.	*5,3*	*— 0,9*		
dopo ore 24	11 4	30	2,5	La mattina seguente: salasso, t° 37; sangue di colore quasi normale.
diff.	*- 1 7*	*+ 0,4*		

Esper. 10 : *Cane di kg. 16, sano, adulto, spinone, ♂ : dose alta di antifebbrina, cioè gr. 0,25 per kg.; totale gr. 4,40 : dati in una sola volta per via gastrica con cm³ 200 di acqua.*

Quantità percentuali in cm³ dei gas del sangue (carotideo s.) gas	O_2	CO_2	N	NOTE
				Il cane alla 4ª ora stava coricato, era freddo, respirava lento. Ritornò normale alla fine del 2° dì.
prima	18,63	32,8	1,89	Ore 13; salasso; t° rett. 38 8; ore 13,30 antifebbrina
dopo ore 4	6,2	19,8	2,5	» 17,30; salasso; *sangue color lacca: presente* lo *spettro* della *metemoglobina;* t° rett. 36,4.
diff.	*- 12,43*	*— 13,0*		

ugual contegno si osserva con l'uso di acetanilide. Vediamo ancora che le diminuzioni dell'O_2 arterioso relative alla fenacetina non si differenziano in modo cospicuo da quelle ottenute colla acetanilide, se non in seguito a dosi molto alte, le quali producono fenomeni tossici esteriori: nel qual caso (esp. 6ª ed esp. 9ª) il minor carico di O_2 nel sangue arterioso prodotto dall'antifebbrina è il doppio di quello dato dalla fenacetina.

Un paragone migliore fra i tre antitermici ci è dato dell'esame delle esperienze 2ª, 5ª, 9ª eseguite con ***quantità equimolecolari*** (= gr. — mol. 0,00132) di ***fenacetina*** e di ***acetanilide*** corrispondenti alla dose media di ***antipirina*** di gr. 0,25 per kg. d'animale. Si vede allora che dopo tre ore dalla somministrazione l'O_2 aumenta di cm_3 1,1 nel cane sottoposto all'antipirina, mentre diminuisce in quelli che hanno ricevuto gli altri due antitermici: ma in questi la diminuzione dell'O_2 per opera dell'antifebbrina (cm_3 3,1) è il doppio in paragone di quella prodotta dalla fenacetina (cm_3 1,7). Tanta diminuzione si osserva pure coll'antipirina, ma solamente dopo sei ore dalla somministrazione sua, laddove in questo tempo continua ancora la diminuzione dell'O_2 tanto nel caso della fenacetina quanto in quello con l'acetanilide. E mentre dopo 24 ore il sangue in cui circolò antipirina (esp. 2ª) è ritornato alle condizioni normali pel contenuto di O_2, quello invece dei cani sottoposti alla azione di fenacetina e di antifebbrina mostra ancora una deficente ossigenazione rispetto allo stato primitivo (esp. 6ª, 9ª).

Corrispondentemente a questi reperti si presenta il *colore del sangue*, che qui ha speciale importanza. Durante una dose media di antipirina, il sangue arterioso solo verso la sesta ora dalla somministrazione mostra un cenno di color lacca, mentre già alla terza ora il *color lacca è intenso*, evidentissimo nel sangue arterioso dei cani sottoposti a dose corrispondente di fenacetina ed acetanilide, e se ne vedono le traccie ancor alla 24ª ora, dove per l'antipirina si presenta il sangue di color naturale. Si noti infine che il cane sottoposto all'antipirina non mostrò fenomeni esterni degni di nota durante l'esperienza, gli altri due invece perdettero la loro vivacità e stettero assopiti per tutta la giornata. Insomma la fenacetina produce sempre nel sangue il colore lacca in vario grado, anche in piccola dose (vedi esper.). Il sangue arterioso dopo due ore o meno dalla somministrazione del farmaco, si presenta di colore scuro, color lacca più o meno intenso secondo il tempo e la dose.

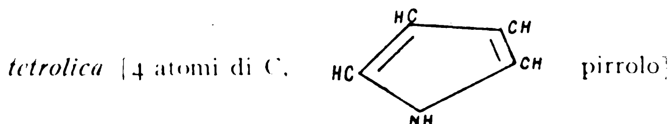
È vero che tale *fuoriuscita della emoglobina dalle emazie* al plasma può andar disgiunta da azione globulicida od ematolitica: ma è anche vero che *i limiti* dei due fenomeni sono troppo *piccoli* e

perciò vediamo che coll'aumentare il tempo d'azione o la dose, il colore lacca si fa più notevole, ed anche quello che era minimo e dovuto ad una sola dose perdura lungamente. A questo stato del sangue si collegano senza dubbio *i fenomeni di cianosi* facili a verificarsi nell'uomo per l'uso di antifebbrina, studiati de LÉPINE (1886), da PATTERSON (1893) e da altri. Ma anche piccole dosi di fenacetina, non che di criofina, producono fenomeni simili con senso di oppressione ed affanno, come descrive NOVI (*) ; il commento del quale mi pare che che possa darci ragione anche dei grandi fenomeni prodotti nell'esp. 8. — *Il veduto contegno fra i tre antitermici*, che depone a favore dell'antipirina per i minori danni dell'organismo, sta certo in stretto legame coi *vari gradi di parentela chimica* che avvicinano tra loro i tre antitermici medesimi. Direttamente o indirettamente la acetanilide e la fenacetina derivano dall'anilina, che è un agente metemoglobinogeno cospicuo ; e *l'antifebbrina* ci ha dato i fenomeni più manifesti, perchè è la più vicina alla sostanza madre in ragione della sua semplice derivazione chimica da questa ($C_6H_5 . N\langle^{H}_{H}$ anilina; $C_6H_5 . N\langle^{H}_{C_2H_3O}$ acetanilide). Essa produce in brevissimo spazio di tempo un colore lacca cospicuo sul sangue, e se la concentrazione aumenta anche di poco produce in circolo una diminuzione progressiva dell'ossiemoglobina fino al punto di formare metemoglobina in circolo. I fenomeni che si vedono dopo l'uso di *fenacetina* sono della stessa qualità, ma più lenti a prodursi ; e però sappiamo che la fenacetina è un derivato indiretto dell'anilina, essendovi il composto intermediario paraossianilina e però rientrando essa nel gruppo degli amidofenoli ($C_6H_5 . N\langle^{H}_{H}$ anilina; $C_6H_4 . OH . N\langle^{H}_{H}$ paraossianilina o paramidofenolo; $C_6H_4 . O . C_2H_5 . N\langle^{H}_{C_2H_3O}$ paraossietil acetanilide, paraacetilifenetidina o fenacetina).

Con l'antipirina vediamo il color lacca nel sangue solamente dopo dosi alte, anzi molto alte, ma anche vediamo un rapido ritorno alla quantità normale dell'O_2. E se vogliamo al pari della fenacetina considerare *l'antipirina* come un derivato indiretto dell'anilina per mezzo del prodotto intermediario fenilidrazina ($C_6H_5 . N\langle^{H}_{H}$ anilina ; $C_6H_5 . N\langle^{H}_{NH_2}$ fenilidrazina), dobbiamo anche non dimenticare che l'edificio molecolare dell'antipirina, originatasi dalla condensazione dell'etere acetacetico colla fenilidrazina, è molto complesso, non ricorda più quello degli altri due antitermici ; perchè essa rientra nei

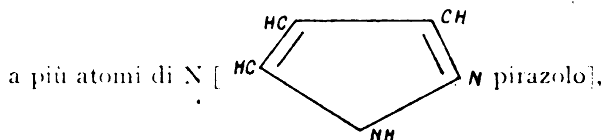
(*) Vedi a pag. 1042 dell'Opera citata a nota (5).

composti eterociclici del carbonio, e più precisamente nella *serie tetrolica* [4 atomi di C,



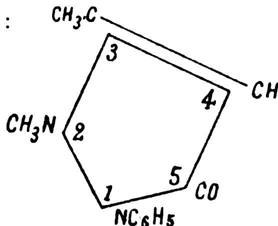
pirrolo]

a più atomi di N [



pirazolo],

col passaggio dal prodotto idrogenato (pirazolino) ed indi carbossilato (pirazolone), attraverso un processo di isomerizzazione al prodotto metilato e fenilato :



od antipirina cioè (1) fenil — (2-3) demitil — (5) isopirazolone !

Correlazioni chimico farmacodinamiche queste che tutti risanno : l'azione sul sangue considerata in rapporto alla parentela chimica oscilla dai gradi minimi fino ai massimi, cioè alla formazione di metemoglobina. Ma ciò che io vorrei mettere in vista col secondo gruppo di esperienze, consiste nell'*avvicinare la fenacetina all'antifebbrina e non all'antipirina*, come invece fanno troppi trattatisti (STOKVIS, CORONEDI, ALBANESE, BATTISTINI, SCHMIEDEBERG, ed altri). Io vorrei segnare cioè una più notevole distanza di quella che fino ad ora si è fatta, tra antipirina e fenacetina. E questa distanza è avvalorata, oltre dal fin qui detto, anche dalle vicende chimiche subite dai due farmaci durante il loro viaggio attraverso l'organismo. L'antipirina abbandona il corpo inalterata o quasi, la fenacetina al pari dell'acetanilide, si elimina sotto forma dei suoi prodotti di scomposizione accopiati all'acido solforico e glicuronico. Talchè insomma *non mi pare esagerata l'opinione di* LEWIN (17), il quale ritiene che l'azione sul sangue della fenacetina è di poco più debole di quella posseduta dall'antifebbrina. Cosicchè io con maggior ragione ripeto per la fenacetina la frase di STOKVIS (18) : Il frutto non cade lungi dall'albero ! !

(17) L. LEWIN (Berlin). *Die Nebenwirkungen der Arzneimittel*. 3e Aufl. pag. 400 ; Berlin, A. Kirschwald, 1899.

(18) B. J. STOKVIS. *Leçons de Pharmacotherapie*, Tom. III, pag. 391. Paris, Doin, 1905.

9. Sarebbe necessario che qui m'indugiassi ad esporre altri fatti per meglio confortare tale asserto. Mi riserbo di far ciò quando presenterò le analisi in vitro più sopra annunciate. Intanto richiamo l'attenzione sul fenomeno da me veduto, intorno all'assorbimento dell'ossigeno atmosferico da parte del sangue proveniente da cani antipirinizzati, ovvero sottoposti a dosi di fenacetina e di acetanilide. Mentre, dopo una dose molto alta di antipirina, il sangue ha già assunto il color lacca (esp. 2a, 3), e mostra una diminuzione dell'O_2 totale, sbattuto che sia all'aria, assume in pochi istanti un colore più chiaro ed alle volte il colore rutilante normale, quello invece proveniente da cani trattati con fenacetina o con acetanilide (esp. 5, 5a, 6a, 9a), nelle stesse condizioni ha bisogno di un prolungato sbattimento per vederlo perdere solo in parte il color lacca. La qual cosa significa che il sangue antipirinizzato può facilmente ossigenarsi, mentre quello con fenacetina ad antifebbrina ha subito tali alterazioni che lo rendono disadatto alla respirazione. Ed invero analisi di ossigeno mobile in questo momento mi dimostrano, come si vedrà, lievi variazioni prima e dopo lo sbattimento nei due ultimi casi, anche quando l'analisi spettrale dimostra l'assenza della metemoglobina. Il fenomeno e le analisi relative ci dicono già che ***la capacità respiratoria del sangue*** (19) è molto più alterata nel caso della fenacetina e della acetanilide che non per opera dell'antipirina.

Di quanto vari questa alterzzione ci viene frattanto detto in parte da DRESER (20), che con gr. 0.20 di fenacetina vide scendere la capacità respiratoria, del sangue nel gatto, al valore di 8.16 %, da 17,2 % trovati prima dell'esperienza: e con gr. 0,10 di acetanilide trovò prima 14 %, dopo 6,1 %. Ricordo che fin dal 1886 AUBERT (21) ha veduto che, quando l'emoglobina era trasformata in metemoglobina nel cane per opera dell'acetanilide, la capacità respiratoria era ridotta alla metà della normale! Questo d'altra parte sta in accordo coi risultati di HENOCQUE (22), che dimostrano una dimi-

---

(19) Cioè il rapporto tra la quantità di O_2 fissato dal sangue arterioso e la quantità massima che questo sangue potrebbe fissare; il qual rapporto non è costante in tutte le condizioni, dirò così fisiologiche, tanto meno poi in quelle farmacologiche. Si veda per alcune notizie e bibliografia in; P. MORAT et M. DOYON, ***Traité de Physiologie***, Paris, Masson, 1904; pag. 777-778; 829.

(20) H. DRESER (Helberfeld). ***Die Bestimmung der respiratorischen Kapazität Kleiner Blutmengen***. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol., Schmiedeberg-Festschrift, 1908, LIX*bis*, 138-149.

(21) Citazione di Henocque; vedi nota (22).

(22) A. HENOCQUE. ***Mode d'action de l'acetanilide sur le sang et sur l'activité de la réduction de l'oxyhémoglobine***. Compt. R. Soc. Biol. 1887, XXXIX, 498-502.

nuzione dell'ossiemoglobina dal 12 $^0/_0$ al 6 $^0/_0$ nel caso dell'acetanilide, e la comparsa della metemoglobina al disotto di quest'ultima cifra.

Io perciò non ripeterei la conclusione generale di SCHMITT (23), senz'altro accettata e ripetuta da STOKVIS (*), da CORONEDI (24), da BATTISTINI (**) e forse da altri. Io non direi che « l'azione degli antitermici sul sangue consiste sostanzialmente nel diminuire la tendenza fisiologica caratteristica dell'emoglobina a cedere ossigeno... » : io non direi *a cedere ossigeno* ; direi : *ad assumere ossigeno* ! Ed aggiungerei.... *e a cedere l'anidride carbonica* !

La relazione di SCHMIDT presenta dei lati deboli, che qui sarebbe necessario discutere con nuovi dati di fatto, anche ponendo mente agli studi WEIL, di HERCZEL e di LIVIERATO-PEDRAZZI (1887), intorno appunto allo scambio gassoso durante l'uso di antitermici. Mi riserbo di far ciò nella prossima nota, ove studiando ancora i tre antipiretici tenterò di svolgere l'argomento che il mio carissimo Maestro da tempo ha così espresso : « In relazione con l'ossigeno mobile sarà opportuno anzi l'istituire alcune ricerche che mettendo il sangue in condizioni del tutto uguali per l'ossigeno che può essere assorbito, potessero dare un criterio per giudicare di quella che suol chiamarsi capacità emoglobinica » (***).

---

(23) SCHMITT. *Gli antitermici analgesici. Relazione al 2º Congresso francese di Medicina Interna, Bordeaux, Settembre* 1895. Riassunto in Policlinico, supplém. 1895, I, 877-878.

(*) Pag. 376 dell'Opera citata a nota (18).

(24) G. CORONEDI. *Compendio di Farmacologia e Farmacoterapia*, pag. 138. Milano, Vallardi, 1909, in-16º piccolo.

(**) Pag. 24 dell'Opera citata a nota (12).

(***) IVO NOVI, pag. 132 in luogo citato a nota 1*bis*.

CONCLUSIONI.

10. Si può intanto concludere che :

1) l'antipirina, la fenacetina e l'acetanilide diminuiscono l'*ossigeno totale* del sangue arterioso circolante ;

2) la diminuzione è liéve con l'antipirina, forte con la fenacetina e l'acetanilide ;

3) la diminuzione aumenta con la dose e con il tempo d'azione ;

4) l'antipirina a forti e medie dosi aumenta in primo tempo la quantità dell'ossigeno totale ; in secondo tempo la diminuisce ;

5) la fenacetina e l'acetanilide diminuiscono sempre l'ossigeno totale ;

6) la variazioni dell'anidride carbonica nel sangue arterioso circolante, non mutano in quantità proporzionali ai cambiamenti dell'ossigeno ;

7) corrispondentemente a questi fenomeni diminuiscono la capacità respiratoria del sangue, la respirazione esterna, la respirazione interna ;

8) la fenacetina e l'acetanilide producono facilmente nel sangue arterioso il color lacca, che a lungo perdura ;

9) i mutamenti dei gas e della trasparenza del sangue arterioso prodotti dalla fenacetina nel cane, sono per qualità e durata molto vicini a quelli dovuti all'antifebbrina, superiori assai a quelli ottenuti coll'antipirina ;

10) dal punto di vista farmacodinamico generale e da quello relativo all'azione sul sangue, è più ragionevole e meglio didattico il considerare la fenacetina come un derivato diretto dell'acetanilide, ottenuto sostituendo in questa il radicale ossietilico $O.\ C_2\ H_5$ all'idrogeno di un metino (CH), anzichè mettere in luce il suo vero posto chimico, cioè fra gli amidofenoli e più esattamente la sua derivazione dal paraamidofenolo ;

11) nella divisione didattica degli antitermici-analgesici, antipirina, fenacetina ed acetanilide e rispettivi derivati, credo miglior procedimento farmacologico il fare *due gruppi* : l'uno dell'antipirina, l'altro con l'antifebbrina-fenacetina e derivati, anzichè formare *tre gruppi* distinti per ognuno d'essi, il quale ultimo procedimento ha miglior fondamento chimico che base farmacodinamica.

Bologna, gennaio 1912.

TRAVAIL DE L'INSTITUT DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE
DE L'UNIVERSITÉ DE GAND.

Sur la perméabilité des filtres, des ultrafiltres et des membranes dialysantes aux microbes (ultradiapédèse microbienne) (1).

PAR

J.-F. HEYMANS.

Comme le démontrent des centaines d'expériences, les bacilles de la tuberculose, ensemencés sur du bouillon enfermé dans des sacs de roseau ou de collodion, qui sont suspendus dans du bouillon, se développent exclusivement à l'intérieur ; en même temps ils diffusent, à travers les membranes dans le bouillon environnant, leur produit de sécrétion, la tuberculine. Cependant nous avons observé depuis longtemps que les streptocoques, ensemencés à l'intérieur de ces mêmes membranes dialysantes, passaient assez souvent à travers ces dernières et formaient une culture abondante dans le bouillon environnant.

Cette façon différente, apparemment contradictoire, de se comporter des streptocoques d'avec les bacilles tuberculeux, ainsi que d'autres phénomènes observés *in vivo* à l'occasion de la vaccination par microbes vivants enfermés dans des sacs de roseau, nous ont amené à étudier systématiquement la perméabilité des membranes filtrantes, ultrafiltrantes et dialysantes aux microbes en général. La communication d'aujourd'hui a pour objet de vous exposer les principales conclusions qui se dégagent des résultats déjà obtenus.

Les membranes filtrantes, ultrafiltrantes et dialysantes dont nous avons expérimenté jusqu'ici la perméabilité aux microbes sont : 1° les filtres en porcelaine (CHAMBERLAND et BERKEFELD) ; 2° les ultrafiltres de BECHHOLD depuis 1/2 à 7 1/2 p. c. (fournis par la maison SCHLEICHER et SCHÜLL) ; 3° les sacs de collodion (fournis par la firme ADNET et celle de POULENC) ; sacs de collodion dénitré mis gracieusement à notre disposition par J. DUCLAUX ; divers types

(1) Communication à l'Acad. r. de méd. de Belgique, février, 1912.

de sacs de collodion fabriqués par nous ; 4° sacs de viscose de LEUNE ; 5° sacs de roseau ; 6° membranes dialysantes en parchemin : papier parchemin, sacs de diffusion (Diffusionshülsen), tubes de diffusion (Diffusionsschläuche), filtres plissés en parchemin de MOROCHOWETZ ; 7° membranes dialysantes animales : vessies de poisson, vessies de lapin et de cobaye.

Pour déterminer si ces parois filtrantes, ultrafiltrantes ou dialysantes sont perméables, ou non, aux microbes, nous séparions hermétiquement le même bouillon par une de ces parois et nous l'ensemencions d'un côté par une espèce de microbes ; à l'étuve, ceux-ci donnent une culture du côté ensemencé et également de l'autre côté, s'ils parviennent à traverser la paroi.

Les microbes qui ont été étudiés jusqu'ici au point de vue de leur propriété de traverser les membranes susdites lors de leur développement, sont au nombre de dix, à savoir : les bacilles du typhus, du charbon, de la diphtérie, du coli communis ; les bacillus megatherium, prodigiosus, pyocyaneus et subtilis ; le streptocoque et le staphylocoque doré ; la plupart de ces cultures ont été mises à notre disposition par nos Collègues VAN ERMENGEM, DENYS, HENSEVAL, et HAIBE, ainsi que par M. J. COURMONT, de Lyon.

Voici les résultats observés pour les cinq catégories principales des parois filtrantes, ultrafiltrantes et dialysantes.

De même que par les filtres en porcelaine, ce qui est un phénomène observé depuis longtemps, tous les microbes passent à travers les ultrafiltres de BECHHOLD. Tous les papiers de parchemin, tous les filtres plissés et tous les tubes de diffusion ont laissé passer les différentes espèces de microbes ensemencés. Les sacs de diffusion de SCHLEICHER et SCHÜLL (nous en avons déjà essayé près de trois cents exemplaires) laissent passer les différents microbes avec une fréquence et une rapidité variables, soit, endéans dix jours, de 20 p. c. pour le bacillus megatherium, jusqu'à 90 et parfois 100 p. c. pour le bacillus typhosus et le bacillus subtilis. En d'autres mots, les membranes dialysantes, employées pour séparer les colloïdes d'avec les cristalloïdes, laissent très souvent passer les microbes.

Parmi les sacs de collodion et de roseau, les uns ne se laissent absolument pas traverser par aucune espèce de microbes ; par contre, les autres présentent une perméabilité plus ou moins rapide vis-à-vis des différentes espèces microbiennes. Les accidents de manipulation étant mis à part, cette différence de perméabilité dépend évidemment, pour les sacs de collodion de la différence de leur fabrication, et pour les sacs de roseau de la différence de leur structure par croissance.

Comment les microbes peuvent-ils traverser ces membranes filtrantes, ultrafiltrantes ou dialysantes ?

Le passage par croissance des microbes à travers les filtres en porcelaine (das Durchwachsen der Filter), qui pourtant donnent un filtrat stérile, tout en étant un fait connu depuis longtemps, reste inexpliqué puisque dernièrement DOERR (11), résumant W. ROSENTHAL (1), disait encore qu'il se fait ***auf lange Umwegen*** (1).

Rappelons ensuite que les ultrafiltres de BECHHOLD, d'après la concentration du collodion employé, retiennent de plus en plus, lors de la filtration sous pression, les particules des diverses solutions colloïdales jusqu'à celles de l'hémoglobine et même celles du tournesol. Les sacs de roseau ou de collodion et les sacs de diffusion, remplis de solutions colloïdales de rouge Congo, d'or, d'argent, ou d'hémoglobine cristallisée de MERCK, n'ont pas laissé diffuser une quantité appréciable de la matière colorante, même après des mois. Les sacs de roseau, contenant la solution colloïdale de tournesol, laissent peu à peu diffuser les plus petites particules du tournesol, soit environ 1/60 de la matière colorante. Par conséquent, la presque totalité des pores de ces membranes, tout en ayant un diamètre supérieur à celui des plus petites particules de tournesol, ont un diamètre inférieur à celui des autres particules colloïdales, même de celles de l'hémoglobine.

Mais ces mêmes membranes ne possèdent-elles pas au moins un seul pore assez grand pour laisser passer comme tel, ne fût-ce qu'un seul microbe ?

Si nous faisons abstraction de l'adsorption qui peut empêcher mais non favoriser le passage des microbes, la méthode de filtration de l'air sous pression croissante à travers une paroi filtrante, ultrafiltrante ou dialysante mouillée nous permet de déterminer le diamètre du plus grand pore qui s'y trouve : en effet, d'après la formule de POISEUILLE, $D = \frac{4\beta}{p \times 1{,}033 \times 10^{6}}$, discutée et appliquée par BECHHOLD (5 et 12) dans ses expériences :

A la pression de 1/3 atmosphère l'air passe par bulles à travers un pore mesurant 0,9 μ.

A 1 atmosphère, à travers un pore de 0,3 μ.

A 3 atmosphères, à travers un pore de 0,1 μ.

A 10 atmosphères, à travers un pore de 0,03 μ ou 30 μμ.

Pour déterminer le plus grand pore ou espace capillaire que possèdent les membranes précitées, à travers lesquels les microbes ont passé ou passeront, nous avons soumis ces membranes ou parois, avant et après passage des microbes, à des pressions croissantes de

---

(1) Les chiffres entre parenthèses renvoient aux numéros correspondants de la bibliographie.

l'air et noté la pression à laquelle, en un point quelconque de la paroi, des bulles d'air commencent à perler.

Le dispositif que nous avons utilisé jusqu'ici nous a déjà permis d'établir expérimentalement qu'à travers une paroi qui, à la pression de 3 atmosphères, ne laisse passer nulle part des bulles d'air et qui ne possède donc en aucun endroit un pore mesurant jusqu'à 0,1μ, les microbes avaient passé ou passeront. Nous avons commandé des appareils nous permettant de faire agir sur ces membranes jusqu'à 10 atmosphères et plus ; en attendant, si nous nous appuyons sur les mensurations analogues, faites par BECHHOLD ([3] et [5]), sur les ultrafiltres et les papiers de parchemin, nous pouvons même conclure que les microbes passent encore à travers des membranes dont le plus grand pore mesure au maximum 0,03μ ([1]).

D'autre part, comme un certain nombre de sacs de collodion et de roseau, ainsi que quelques rares sacs de parchemin, ne se laissent traverser par n'importe quel microbe, on peut et on doit admettre qu'aucun de leurs pores ne dépasse le diamètre qu'on leur assigne généralement, soit environ 10 à 20μμ, ce qui constituerait la limite inférieure des pores à travers lesquels les microbes peuvent passer.

Or, la plupart des microbes employés dans nos expériences mesurent au moins 1μ de diamètre et comment peuvent-ils dès lors traverser des pores ou des espaces capillaires dix fois, peut-être cent fois plus étroits ?

Nous nous sommes demandé alors si les microbes, comme les globules blancs, n'émigreraient pas à travers les espaces si étroits des membranes par émigration amiboïde et par diapédèse. Nous avons coloré au GRAM les membranes de roseau qui avaient laissé passer les bacilles du charbon ou les streptocoques, et effectivement nous avons observé des formes anormales, des chaînettes de granulations de plus en plus petites jusqu'à devenir invisibles, car aux environs de 0,2 — 0,4μ, comme vous savez, nous atteignons la limite de la visibilité au microscope.

De cette donnée microscopique et de l'expérience physique, qui démontre que les membranes par où ont passé ou passeront les microbes ne possèdent aucun pore de plus de 0,1μ (peut-être de 0,03μ),

---

([1]) Au moment de corriger cette épreuve ces appareils m'étaient parvenus et furent aussitôt mis en expérience ; les résultats suivants ont déjà été obtenus : Un filtre CHAMBERLAND L^{11} imbibé d'eau distillée laisse passer sous eau les premières bulles à une pression de près de 4 atm. (plus grand pore = *ca* 0.075μ) : deux rondelles de papier parchemin laissent, et cela encore vers le bord, passer les premières bulles entre 10-11 atm. (plus grand pore = *ca* 0.03μ ou 30μμ).

nous concluons que les microbes traversent les filtres, les ultrafiltres et les membranes dialysantes en s'acheminant dans des pores plus étroits, grâce à un phénomène d'ultradiapédèse par mouvement plasmodique et surtout par multiplication, avec réduction correspondante de leur volume.

Cette théorie de l'*ultradiapédèse microbienne* sera, nous semble-t-il, très fertile en déductions et en applications.

Elle démontre déjà que les membranes dialysantes, comme les ultrafiltres et les filtres possèdent de véritables pores et que leur perméabilité aux différents constituants d'une solution n'est pas exclusivement un phénomène de solubilité dans la membrane (cfr. HÖBER : [10]).

L'étude comparée de l'ultradiapédèse microbienne nous permettra peut-être de mieux comprendre comment tel microbe pathogène est plus envahissant que tel autre et provoque plus facilement une infection généralisée : l'ultradiapédèse des staphylocoques par exemple, s'est montrée, dans nos expériences, inférieure à celle des streptocoques : le bacille diphtérique est un des microbes qui traverse le moins souvent et le moins rapidement les membranes filtrantes, ultrafiltrantes ou dialysantes et on conçoit dès lors que l'infection diphtérique reste locale.

A côté de la phagocytose, phénomène actif du globule blanc, se placerait la pénétration active des microbes dans les éléments cellulaires (ultradiapédèse leucocytaire et cellulaire).

L'ultradiapédèse démontre encore que les microbes, comme on tend à l'admettre pour les spirochètes et les trypanosomes, peuvent revêtir une forme ultramicroscopique, ce qui expliquerait l'infectiosité du pus tuberculeux, dans lequel on ne découvre aucun bacille de la tuberculose.

Pour que les filtres d'eau, de n'importe quelle nature, donnent de l'eau stérile, il faut évidemment que leurs plus grands pores aient un diamètre inférieur à celui des microbes, — encore une fois, nous faisons ici abstraction des attractions de surface — et ensuite que les propriétés chimiques et physiques de l'eau à filtrer soient telles qu'elles empêchent la multiplication, si pas les mouvements plasmodiques ultramicroscopiques des micro-organismes qui s'y trouvent.

BIBLIOGRAPHIE [1].

1. M. v. ESMARCH, *Ueber kleinste Bakterien und das Durchwachsen von Filtern.* (Centralblatt für Bakteriologie, 1902. Orig. Bd., XXXII, S. 561).

---

[1] Nous nous contentons de signaler les publications les plus importantes et de date récente ; on y trouvera l'historique des faits connus.

2. E. HOFSTAEDTER, *Ueber das Eindringen von Bakterien in feinste Kapillaren*. (Archiv für Hygiene, 1905, Bd. LIII, S. 205).
3. H. BECHHOLD, *Kolloidstudien mit der Filtrationsmethode*. (Zeitschrift für physikalische Chemie, 1907, Bd. LX, S. 257).
4. W. ROSENTHAL, *Untersuchungen über die Filtration von Hühnerpestvirus und von feinsten Bakterien und über die Eigenschaften poröser Filter*. (Zeitschrift für Hygiene, Bd. LX, S. 169).
5. H. BECHHOLD, *Durchlässigkeit von Ultrafiltern*. (Zeitschrift für physikalische Chemie, 1908, Bd. LXIV, S. 328).
6. H. ZANGGER, *Ueber Membranen und Membranfunktionen*. (Ergebnisse der Physiologie, 1908, 7ter Jahrgang, S. 99).
7. D.-D. TODD, *The bacterial integrity of celloidin and parchement membrane*. (The Journal of infectious Diseases, 1909, vol. VI, p. 369).
8. C.-A. FULLER, *The bacterial integrity of collodion sacs*. (The Journal of infectious Diseases, 1910, vol. VII, p 664).
9. P. SCHMIDT, *Ueber den Mechanismus der Bakterienfiltration mit Berkefeldfiltern*. (Zeitschrift für Hygiene, 1910, Bd. LXV, S. 423).
10. R. HÖBER, *Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe*, Leipzig, 1911, S. 384.
11. DOERR, *Ueber filtrierbares Virus*. (Centralblatt für Bakteriologie, 1911, Bd. L. Beiheft, S. 12).
12. H. BECHHOLD, *Die Kolloide in Biologie und Medizin*, Dresden, 1912, S. 91).

TRAVAIL FAIT A L'INSTITUT BACTÉRIOLOGIQUE DE LOUVAIN.
DIRECTEUR : J. DENYS.

Au sujet de l'Application de la meiostagmine-réaction au diagnostic de la syphilis

PAR

LE DOCTEUR P. LECONTE.

Il existe dans la littérature deux travaux sur l'application de la meiostagmine-réaction au diagnostic de la syphilis : l'un, publié par IZAR (1), nous renseigne de résultats favorables obtenus au moyen de cette méthode ; l'autre, exposant les recherches de MICHELI et CATTORETTI (2), conteste la valeur de cette réaction.

Nous avons vérifié les résultats fournis par cette méthode et cela en les comparant à ceux obtenus par la réaction de WASSERMANN.

Pour l'examen des sérums, nous avons employé tantôt l'extrait de KIRNSTEIN (alcoolique) tantôt celui de LESSER (étheré). Le premier fut dilué au sixième avec de l'eau physiologique, le second au tiers. Toutes nos séroréactions furent faites avec les contrôles indiqués dans le protocole ci-dessous.

TABLEAU I.

	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	N° 6	N° 7
Sérum	0,2 sér. ?	0,4 sér. ?	0 ctm³	0,2 sér. syph.	0,4 sér. syph.	0,2 sér. norm.	0,4 sér. norm.
Extr. dilué	1 ctm³	0 ctm³	2 ctm³	1 ctm³	0 ctm³	1 ctm³	0 ctm³
Alexine 1/20	1 ctm³	1 ctm³	1 ctm³	1 ctm³	1 ctm³	1 ctm³	1 ctm³
Aq. physiol.	0,8 ctm³	1,6 ctm³	0 ctm³	0,8 ctm³	1,6 ctm³	0,8 ctm³	1,6 ctm³

Explications : Sér. ? indique le sérum à examiner.
Sér. syph. » » sûrement syphilitique.
Sér. norm. » » » normal.
Alexine 1 20 = sérum frais de cobaye 1/20.

Après une heure d'étuve à 37°, on ajoute au contenu de ces tubes, deux centimètres cubes d'un mélange à parties égales de globules de mouton dilués au vingtième et d'hémolysine diluée au quart de son titre. On remet les tubes à l'étuve et on surveille la marche de la réaction. Celle-ci est considérée comme achevée quand tous les tubes contrôles présentent de l'hémolyse complète.

Pour le dosage des sérums, nous avons maintenu le même protocole et nous avons seulement fait varier les dilutions de sérum et cela dans le but de déterminer la plus petite dose apte à donner encore une réaction positive.

La meiostagmine-réaction fut exécutée d'après le schéma suivant :

Comme nous possédions assez de sérum pour chaque épreuve, nous nous contentons de diluer le sérum au vingtième. L'extrait alcoolique est employé à la dilution au centième tandis que l'extrait aqueux n'est dilué qu'au vingt-cinquième.

Nous mettons alors dans un tube 9 ctm³ du sérum à examiner dilué comme il est indiqué ci-dessus, et 1 ctm³ d'antigène dilué soit au vingt-cinquième soit au centième suivant qu'il s'agit de l'extrait aqueux ou alcoolique. Dans un autre tube nous ajoutons à 9 ctm³ du même sérum dilué 1 ctm³ d'eau physiologique. Ce dernier mélange constitue la réaction de contrôle.

Les deux tubes sont alors placés pendant une heure au bain-marie à 50° centigrades. Puis après le refroidissement des liquides à examiner, refroidissement suffisant pour faire correspondre leur température à celle de la chambre, nous comptons les gouttes au stalagmomètre de TRAUBE et cela en nous conformant pour la technique aux indications données par TRAUBE [3], ASCOLI et IZAR [1]. La détermination de la tension superficielle du liquide, ce qui correspond à la numération des gouttes, se faisait avec toute l'exactitude voulue quand on prenait la précaution de faire passer deux fois le liquide à examiner à travers le stalagmomètre avant d'en déterminer le nombre de gouttes. Dans ces conditions la différence entre deux numérations successives ne comportait que des fractions de goutte, un à deux vingtièmes de goutte.

Voici les résultats obtenus par l'examen de 15 sérums. La meiostagmine-réaction fut faite en utilisant comme antigène l'extrait alcoolique. Les résultats ainsi obtenus sont mis en face de ceux fournis par la réaction de WASSERMANN.

TABLEAU II.

Sérum	Meiostagmine-réaction			Réaction de Wassermann	
	Sans Extr.	Avec Extr.	Résult.	Ordinaire	Dosage
1/ Van Ma.	*a*/ 42,3	42,7	+ 0,4	+ +	+ 1/10
	b/ 43,8	43,8	0		
2/ 12101	*a*/ 42,7	44,7	+ 2,0	+ +	+ 1/200
	b/ 42,4	42,7	+ 0,3		
3/ Terv.	42,7	43,0	+ 0,3	+ +	+ 1/400
4/ 12107	44,0	44,0	0	+ +	
5/ 11676	43,0	43,5	+ 0,5	+ +	
6/ 7186	42,7	42,8	+ 0,1	+ +	
7/ De C.	43,0	43,1	+ 0,1	+ +	
8/ Delann.	43,2	44,0	+ 0,8	—	
9/ Smees.	45,0	44,4	— 0,6	—	
10/ Verst.	42,8	43,0	+ 0,2	—	
11/ Van. St	44,0	43,9	— 0,1	—	
12/ 12018	43	44,0	+ 1,0	—	
13/ Lem.	42,6	43,3	+ 0,7	—	
14/ 8128	45,5	45,7	+ 0,2	—	
15/ Norm.	42,2	42,1	— 0,1	—	

Parmi les sérums positifs à la réaction de WASSERMANN nous n'obtenons qu'une fois un résultat positif au stalagmomètre. Pour le sérum 12101 nous constatons une augmentation de deux gouttes. Mais, remarque importante, à un examen ultérieur l'augmentation ne fut plus que 0,3 de goutte. Nous devons ajouter pour éviter toute erreur, que les deux déterminations que nous avons faites pour le sérum 12101 de même que pour le sérum VAN MA, ont été exécutées à des dates différentes (donc avec de nouvelles dilutions d'antigène et de sérum) et que les résultats inscrits dans le tableau ne correspondent donc pas à deux lectures successives d'un même essai. Les autres sérums ne donnèrent qu'une différence négligeable entre le contrôle et la réaction.

Viennent maintenant les sérums négatifs au WASSERMANN : Trois de ceux-ci donnèrent une augmentation assez marquée (1,0 ; 0,8 ;

0,7) : trois autres présentèrent une légère diminution et les deux derniers (8128 et VERST) ne présentèrent qu'une modification négligeable.

Les augmentations de 1,0 ; 0,8 ; 0,7 pourraient être considérées comme des résultats légèrement positifs si elles n'étaient en opposition évidente avec les indications fournies par la réaction de WASSERMANN et par l'examen des malades. Du reste IZAR a également obtenu des augmentations de ce genre avec des sérums non spécifiques. Suivent maintenant quelques examens faits en employant comme antigène l'extrait de LESSER.

TABLEAU III.

Sérum	Meiostagmine-réaction			Réaction de Wassermann	
	Sans Extr.	Avec Extr.	Résul	Ordinaire	Dosage
1/ 11623	43,5	43,5	0	+ +	+ 1/20
2/ 12101	a/ 43,2	43,2	— 0,2	+ +	+ 1/100
	b/ 42,5	42,6	+ 0,1	+ +	
3/ 12211	43,3	43,0	— 0,3	+ +	
4/ 12210	42,5	41,3	— 1,2	+ +	
5/ Han.	43,5	42,5	— 1,0	+ +	+ 1/50
6/ Norm.	43,0	43,0	0	—	
7/ 12023	43,0	43,6	+ 0,6	—	
8/ 12018	a/ 43,0	43,0	0	—	
	b/ 43,0	43,0	0		
9/ Del.	43,1	44,5	+ 1,4	—	
10/ 12146	43,3	43,0	— 0,3	—	
11/ Franc.	44,7	43,0	— 1,7	—	

Ce tableau comprend aussi des sérums qui avaient fourni une séro-réaction de WASSERMANN positive et d'autres qui avaient présenté un résultat nettement négatif.

Aucun sérum de la première série ne présente une augmentation appréciable et cela malgré que quelques-uns d'entre eux avaient fourni une réaction de WASSERMANN très fortement positive comme les dosages l'indiquent. Ainsi par exemple, 12101 réagissait encore d'une manière positive avec 1/100 de sérum.

Parmi les sérums négatifs au WASSERMANN un (Del) a présenté une augmentation assez marquée, les autres n'ont fourni qu'une différence peu appréciable ; même quelques-uns de ces sérums ont donné plus de gouttes dans le tube contrôle.

Les résultats consignés dans les deux tableaux ci-dessus nous indiquent clairement que la meiostagmine-réaction ne peut guère fournir d'indications utiles au diagnostic de la syphilis et cela parceque :

1° L'augmentation du nombre de gouttes est d'une manière générale, très peu importante. Nos résultats n'ont rien de comparable à ceux obtenus par IZAR (augmentations de 2 à 5 gouttes) et cela même quand on tient compte de la différence des appareils : notre stalagmomètre donnait en moyenne 43,0 gouttes tandis que celui d'IZAR en contenait environ cinquante six.

2° Des sérums non syphilitiques peuvent fournir des augmentations tout aussi importantes que les sérums spécifiques.

3° Enfin l'augmentation n'est pas constante et un même sérum peut fournir des résultats tout différents dans les essais successifs.

Avant de terminer nous nous faisons un devoir de remercier vivement Monsieur le Professeur BRUYNOGHE, pour le matériel qu'il a mis à notre disposition et pour les conseils utiles qu'il a bien voulu nous donner.

LITTÉRATURE

1 IZAR. Münch. mediz. Wochenschrift n° 4. 1910.
2 MICHELI et CATTORETI. Wiener mediz. Wochenschrift 1910.
3 TRAUBE. Zeitschr. für Immun. und experim. Therapie 1911.
4 ASCOLI et IZAR. Münch. mediz. Wochenschrift 1910.

Aus dem pharmakologischen Institut der böhm. Universität in Prag.

Untersuchungen über das Verhalten der Digitalisstoffe im Körper besonders bei der Angewöhnung an dieselben

von

Dr CAMILL LHOTÁK VON LHOTA

Ao. Professor der Pharmakologie.

Die vorliegende Abhandlung ist eine Ergänzung meiner Untersuchungen über die Angewöhnung an Digitalis (Digitoxin) beim Kaninchen, deren Resultate ich in diesem Archiv i. J. 1910 publiziert habe (Band XX, S. 451).

Nachdem es mir gelungen war bei einem 2 1/2 Jahre dauernden Experiment beim Kaninchen eine solche Widerstandsfähigkeit gegen die Wirkung der Digitalis zu erzielen, dass das Tier täglich 26 g (zum Schlusse 34 g Digitalis per os) ohne Schaden vertrug — in toto bekam es *9970* g Digitalis —, nahm ich an, dass es bei einer so grossen Menge der dem Körper einverleibten Digitalis möglich sein werde, nachzuweisen, wo und auf welche Weise die Digitalissubstanzen im Organismus des Kaninchens eine Veränderung erfahren.

Mit der Frage, welche Veränderungen die Digitalissubstanzen im Körper erleiden, hat sich eine ganze Reihe von Forschern befasst. So HOMOLLE und QUEVENNE, BRANDT, DRAGENDORFF, SCOFONE.

DRAGENDORFF fand Digitalin im Harne einer vergifteten Katze. Genauere Forschungsergebnisse über das Verhalten des Digitalins und Digitoxins im tierischen Organismus lieferten erst die neueren Untersuchungen von CLOETTA und YERNAUX.

M. CLOETTA führte gemeinsam mit H. F. FISCHER i. J. 1906 (Archiv f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 54, S. 294) eine Serie von Versuchen an Fröschen, Ratten und Tauben durch, denen er subkutan Digitoxin injizierte. Im Herzen der auf diese Weise akut vergifteten Tiere fand er kein Digitoxin, aber bei der Analyse des ganzen Kör-

pers fand er einen hohen Prozentgehalt des subkutan einverleibten Giftes. Auch bei mit Digitoxin akut vergifteten Kaninchen und Hunden fand er im Herzen kein Digitoxin.

Das Herz und die Leber haben zwar nach den weiteren Versuchen CLOETTA's die Fähigkeit, das Digitoxin zu fixieren, müssen aber mit demselben längere Zeit in Berührung sein. So z. B. findet man bei akut vergifteten Ratten im Herzen Digitoxin (etwa $^1/_7$), wenn die Vergiftung 5 Stunden gedauert hat.

CLOETTA versuchte auch zu konstatieren, ob und in welchen Organen das Digitoxin zerstört wird. Er fand, dass durch die Berührung mit einem aus Herz, Leber oder Muskeln zubereiteten Gewebsbrei das Digitoxin bei Körpertemperatur keine Veränderung erleidet. Ja, es verändert sich nicht einmal unter der Einwirkung oxydativer Prozesse.

Im Harne der vergifteten Tiere findet sich eine geringe Menge des Giftes, nur etwa 0.1 des subkutan eingeführten Digitoxins und zwar auch dann, wenn schon 3 Monate vorher täglich 0.2-0.6 mg Digitoxin injiziert wurden.

CLOETTA fand nach der intravenösen Injektion von 2 mg Digitoxin dasselbe noch nach 20 Minuten im Blute (des Kaninchens).

Im Jahre 1908 stellte (im Institute des Prof. IDE), YERNAUX NESTOR (dieses Archiv, vol. XVIII, p. 117) eine Serie von Versuchen an, durch welche er nachweis, in welcher Weise es bei der Digitalinvergiftung (mit krystallinischen Digitalin Nativelle) durch Paralyse der Atmungsmuskulatur zu einer asphyktischen Reizung des Vagus und zu den übrigen Erscheinungen der Erstickung kommt. Bei Untersuchung der Veränderungen des Digitalins (franz.) im Organismus fand der genannte Autor, dass bei der tödlichen Vergiftung durch intravenöse Injektion von zwei Milligramm Digitalin nicht einmal unmittelbar (in der ersten Minute) nach der Injektion das Digitalin im Blute nachzuweisen ist und zwar bei Anwendung einer Methode, mittelst welcher es möglich ist, 0.1 mg Digitalin und weniger im Kaninchenblute nachzuweisen. Auch in den Organen (Lunge, Leber, Muskeln, Gehirn) wurde bei einem auf die beschriebene Weise vergifteten Tiere kein Digitalin gefunden.

I.

Aus der Serie der von mir in den letzten Jahren an Kaninchen angestellten Versuche über die chronische Vergiftung mit Digitalis und die Angewöhnung an dieselbe möchte ich zwei Hauptversuche etwas eingehender besprechen ; die übrigen Versuche stellen im grossen und ganzen eine Kontrolle und Ergänzung derselben dar.

Kaninchen I., welches durchschnittlich fast 4 kg wog (die genauen Gewichte, sowie das Protokoll sind auszugsweise am Schlusse der Arbeit angeführt) wurde vom 17. Juni 1909 bis 20. Dezember 1911, also im ganzen etwa 2 1/2 Jahre beobachtet. Während dieser Zeit bekam es fast 10 kg des Pulvers aus Digitalisblättern. (Die toxischen Werte der Digitalis betrügen auf Grund zahlreicher Bestimmungen nach FOCKE durchschnittlich etwa weniger als 4).

Kaninchen II, welches 2.5 kg wog, wurde vom 4. Oktober 1909 bis zum 10. Oktober 1910, also im ganzen etwa ein Jahr beobachtet und bekam während dieser Zeit etwa 5000 g Digitalis.

Ausser diesen beiden sehr lange dauernden Versuchen wurden, wie man aus der weiteren Beschreibung ersehen wird, noch zahlreiche kürzere und ganz akut verlaufende Versuche, sowie auch Kontrollversuche angestellt.

In welcher Weise die Angewöhnung der Kaninchen an Digitalissubstanzen verläuft und wie man dieselbe nachweisen kann, darüber handelt meine i. J. 1910 in diesem Archiv erschienene Arbeit.

In dieser Arbeit wird das Hauptgewicht auf den Nachweis der erhöhten Widerstandsfähigkeit des Herzens gegen die Wirkung der Digitalissubstanzen bei dem an Digitalis gewöhnten Kaninchen gelegt. Ich habe bereits in der zitierten Arbeit (bei dem Versuche der chronischen Digitoxinvergiftung) auch darauf aufmerksam gemacht, dass die Vaguswirkung auf das Herz bis zum Tode vollständig unverändert bleibt, während bei der akuten Vergiftung der Vaguseinfluss durch die gesteigerte Erregbarkeit der Herzens vollständig zurückgedrängt wird. Auch bei späteren Versuchen prüfte ich häufig die Erregbarkeit der Nervi vagi und zwar durch Erstickung und elektrisch, manchmal sogar bis unmittelbar vor dem lethalen Stillstand des Herzens. Stets fand ich die Vaguserregbarkeit so erhalten, dass es immer gelang das Herz zum Stillstand zu bringen. Diese Widerstandsfähigkeit des Vagus bei der chronischen Vergiftung erklärt sich wahrscheinlich durch die erhöhte Widerstandsfähigkeit des Herzmuskels gegen die Wirkung der Digitalissubstanzen. Sowie bei dem an Digitalis gewöhnten Kaninchen der Herzmuskel gegen die tödliche Wirkung der Digitalissubstanzen widerstandsfähiger wird, ebenso bewirken die lange Zeit hindurch genommenen Digitalissubstanzen keine Zunahme der Erregbarkeit (im Sinne einer Zunahme der Dissimilationstätigkeit) des Herzmuskels, durch welche die Vaguswirkung gehemmt wird. (Siehe Archiv f. exp. Path. u. Pharmakologie Bd. 58, S. 350).

Zu den Erscheinungen der Digitalisvergiftung gehört auch eine grosse Muskelschwäche, welche durch eine zunehmende Herabset-

zung, ja sogar durch das Verschwinden der Erregbarkeit der Skelettmuskulatur bedingt ist (SCOFONE, VERNAUX u. a.). Auch gegen diese Wirkung der Digitalissubstanzen wird das mit steigenden Digitalisdosen gefütterte Kaninchen widerstandsfähiger und zwar gewöhnlich dann, wenn im Verlaufe des Versuches eine vorübergehende Muskelparese aufgetreten ist. So z. B. zeigte sich bei dem Kaninchen I., dessen Versuchprotokoll am Schlusse dieser Arbeit angeführt ist, zweimal eine mässige Lähmung der hinteren Extremitäten, die mit einer Abnahme der Pulsfrequenz einherging; beide Erscheinungen verschwanden wieder in kurzer Zeit.

Bemerkenswert ist, dass keinerlei Funktionsstörungen eintraten, als bei einer Tagesdosis von 20 g Digitalis die weitere Darreichung (auf drei Monate) eingestellt wurde. Es wurden da keinerlei Abstinenzerscheinungen beobachtet. Auch CLOETTA beobachtete bei der experimentellen chronischen Digitalisvergiftung keine Abstinenzerscheinungen. (Archiv f. exp. Path. u. Pharmakologie, Bd. 59, S. 209.)

Der Tod trat bei dem Kaninchen I. nach einer Enddosis von 34 g Digitalis per os ein. Aber schon 8 Tage vorher wurde das Kaninchen schwach, bis sich eine Paralyse aller Muskeln mit Ausnahme der Augen- und Atmungsmuskeln entwickelte. Durch künstliche Atmung besserte sich die Motilität nicht einmal im Beginne der Parese oder nur unbestimmt. Es entwickelte sich also eine Paralyse der Skelettmuskulatur und dauerte sehr lange, ohne dass sich eine Paralyse der Atmungsmuskeln hinzugestellt hätte, und man kann daher sagen, dass auch die Muskulatur gegen die Wirkung der Digitalissubstanzen (bei dem an Digitalis gewöhnten Kaninchen) widerstandsfähig ist, besonders aber die Atmungsmuskulatur.

Im Harn desselben Kaninchens wurde mehrere Tage vor dem Tode Eiweiss konstatiert.

Bei der Sektion fand sich eine Hyperaemie des Magens, des Darms und der Leber.

In gleicher Weise verlief das Experiment beim Kaninchen II. Auf die Kontrollversuche, deren Protokolle ebenfalls am Schlusse der Arbeit angeführt sind werde ich später noch zurückkommen.

II.

Es kann kein Zweifel darüber bestehen, dass die Angewöhnung des Kaninchenorganismus an eine tägliche Dosis von 26 g Digitalis und mehr ausser durch die erhöhte Widerstandsfähigkeit des Herzens und der Muskulatur noch durch andere Faktoren ermöglicht sein muss, denn diese Steigerung der Widerstandsfähigkeit ist nicht

so bedeutend (vergleiche die bereits erwähnte Arbeit über die Angewöhnung an Digitalis), um uns die Unwirksamkeit einer so ungeheueren Digitalisdosis, die täglich wiederholt wurde, zu erklären.

Von diesen Faktoren ist sicherlich am wichtigsten die angeborene Widerstandsfähigkeit der Verdauungstraktes des Kaninchens gegen die Wirkung der Digitalissubstanzen. Zur tödlichen Vergiftung, die binnen 2 Stunden verlauft, müssen dem Kaninchen per os (in Form eines Breies, der auf die Zungenwurzel gebracht wird) 7-10 g Digitalis auf 1 kg Gewicht ([1]) verabreicht werden. Auch gegen die Digitalis- und Strophantinsubstanzen, resp. gegen das Digitoxin (MERCK) und Strophantin g (THOMS) ist das Kaninchen sehr widerstandsfähig, wenn sie per os appliziert werden. Von dem krystallinischen Strophantin (THOMS), dessen lethale Dosis bei intravenöser Applikation 0.1-0.15 Milligramm auf 1 kg Kaninchengewicht beträgt, ist zur tödlichen Dosis per os fast die 1000-fache Menge, also 0,1 g auf 1 kg Tiergewicht und vom Digitoxin, dessen akut (i. e. etwa binnen einer Stunde) tödlich wirkende intravenöse Dosis etwa 1 mg auf 1 kg Gewicht beträgt, ebenfalls etwa 0,1 g, also die 100-fache Menge notwendig.

Es ist wahrscheinlich, dass gerade diese Widerstandsfähigkeit des Verdauungstraktes das wichtigste Schutzmittel des Kaninchenorganismus gegen die Wirkung der Digitalis auch bei der Angewöhnung darstellt.

Ich habe daher weiter nachgeforscht, worin diese Widerstandsfähigkeit beruht, ob darin, dass die Schleimhaut des Verdauungstraktus eine Art Damm gegen die Resorption der Digitalissubstanzen bildet, indem sie deren Uebergang ins Blut und in die Lymphe verhindert, wobei der grössere Teil dieser Substanzen mit den Faekalien unverändert abgeht, oder vielleicht darin, dass die Digitalissubstanzen durch den Darm zerlegt werden und dadurch ihre Wirksamkeit verlieren.

Um diese Frage zu entscheiden, untersuchte ich vorerst die Faekalien auf ihren Inhalt an Digitalissubstanzen und zwar sowohl bei dem angewöhnten Kaninchen, als auch — zur Kontrolle — bei akuten Vergiftungen. Ich ging in der Weise vor, als wollte ich aus dem Pulver der Digitalisblätter die Digitalissubstanzen mittelst jener Methode gewinnen, welche SCHMIEDEBERG bei seinen Versuchen angewendet hat. (Archiv f. exp. Path. und Pharm., Bd. III, S. 36.)

([1]) Bei wiederholter Darreichung genügen zur tödlichen Kumulativvergiftung allerdings 5-6 g. täglich auf 1 kg Kaninchengewicht. Die Digitalis wurde (in welcher Menge immer) stets in einer Sitzung verabreicht. Im Allgemeinen binnen 30 Minuten bis zu 3 Stunden.

Statt zu mazerieren habe ich auch den aus den Faekalien hergestellten, mit Wasser bereits extrahierten Detritus mit 90 %igem Alkohol perkoliert ; das Perkolat und auch das erste wässerige Extrakt habe ich sodann im Vakuum abgedampft und den Rückstand mit Benzol auf Digitalin ausgeschüttelt. Auch habe ich einen Teil der Faekalien mehrere Stunden mit 50 %igem Alkohol gekocht und nach dem Abdampfen das Digitoxin durch Ausschüttelung des Restes mit Chloroform gesucht. Ich untersuchte bei dem Kaninchen, dessen Versuchsprotokoll am Schlusse dieser Abhandlung angeführt ist, 177 g Faekalien vom 24.-27. XI. 09, während welcher Zeit das Kaninchen im ganzen 31 g Digitalis genossen hatte ; sodann 425 g Faekalien vom 1.-10. II., während welcher Zeit das Tier 113,5 g Digitalis genommen hatte, ferner 606 g Faekalien vom 1.-10. IV. 11, während welcher Zeit es im ganzen 200 g Digitalis bekommen hatte ; schliesslich alle Faekalien vom 11.-20. XII. 11 und zwar wurde jedes Tagesquantum separat untersucht.

Im grossen und ganzen gewinnt man, mit Hilfe der angegebenen Methoden aus den Faekalien des Kaninchens stets eine krystallinische Substanz (in bald grösserer, bald geringerer Menge), die aber beim Frosch keine Digitalinwirkung hervorruft und weder die Digitalin noch die Digitoxinreaktion gibt (1). Man kann demnach behaupten, dass selbst bei der Darreichung der grossen Dosis von täglich 20 g Digitalis und mehr (per os) in den Faekalien weder Digitalin, noch Digitoxin gefunden wird.

Begreiflicher Weise interessierte mich nach diesem Resultate die Erforschung der Frage, in welchem Abschnitte des Darmtraktes das Pulver der Digitalisblätter unwirksam wird.

Bei dem Kaninchen, dessen Versuchsprotokoll beigeschlossen ist, war diese Untersuchung umso interessanter, als es vom 13. bis 20. Dezember 1911 keine Nahrung zu sich nahm und ihm während dieser achttagigen Dauer im ganzen 227 g Digitalis gereicht wurden. Da das Gewicht der Faekalien nur 108 g betrug, war der grössere Teil der dargereichten Digitalis im Darmtraktus zurückgeblieben.

Der dünnbreiige grüne Mageninhalt wog 168 g. Hievon wurden 67 g einer gelblichen Flüssigkeit abfiltriert. Die Flüssigkeit gibt statt KELLER-KILIANISCHEN Reaktion einen braunen Streifen, der weder für Digitalin, noch für Digitoxin spricht. Die Wirkung dieses Filtrates wurde an 4 Grasfröschen geprüft und bei allen kam das Herz nach 1 ccm in einer Zeit zum Stillstand, die etwa zweimal so lang

(1) Der KELLER-KILIANISCHEN Probe wurde stets die physiologische Probe am Herzen eines Grasfrosches angeschlossen.

war als nach einem 10 $^0/_0$igen Infus aus demselben Digitalispulver (welches dem Kaninchen per os dargereicht wurde).

Der Detritus selbst würde mikroskopisch untersucht. Er enthielt eine Menge für Digitalis charakteristischer Gliederhärchen. Ein aus demselben bereitetes 10 $^0/_0$iges Infus wirkte sehr schwach (etwa 4 mal schwächer als ein Kontrollinfus aus Digitalispulver). Der bei 30°C getrocknete Detritus wog 11,5 g und hatte sich die Digitalinwirkung bewahrt.

Der Dünndarm enthielt etwa 55 g eines schleimigen Breies. 1 ccm. des Filtrates hatte auf den Frosch (R. temp.) keinen Einfluss; auch nicht ein 10 $^0/_0$iges, aus diesem Brei zubereitetes Infus.

Der breiige Inhalt des Blinddarms wog 162 g. Mikroskopisch fand man in demselben keine Haare. Weder das Filtrat, noch ein 10 $^0/_0$iges, aus dem Trockenrückstand zubereitetes Infus hatte auf den Frosch einen Einfluss. Ebenso unwirksam blieb ein Infus aus den Faekalien und der breiigen Masse des Dickdarms und des Rectum.

Auch bei akuten Kontrollvergiftungen mit dem Fingerhut, welche in 1-3 Stunden tödlich verliefen, wurde mit Hilfe der angegebenen Methode keine wirksame Digitalis in den Faekalien gefunden; vom Darmtrakt enthielt nur der Magen Digitalis und einmal übte auch der Dünndarminhalt eine sehr schwache Digitaliswirkung aus.

Auch bei der akuten Vergiftung mit 0,1 g Digitoxin auf 1 kg Kaninchen per os wurde das Digitoxin nach dem Tode im Verdauungstraktus ausser im Magen und im Duodenum (und im proxim. Abschnitt des Dünndarms) nicht mehr gefunden. Bei einer Digitoxinvergiftung, die über 10 Stunden dauerte, wurde eine dem Digitoxin ähnliche Reaktion in einem (nach CLOETTA) aus dem Herzen bereiteten Extrakt gefunden, aber die physiologische Prüfung am Frosch fiel negativ aus.

Daraus geht hervor, dass die Digitalis (und auch das Digitoxin), welche in den Magen des Kaninchens per os eingeführt wird (als dicker Brei, den das Kaninchen selbst schluckt, wenn er demselben auf die Zungenwurzel appliziert wird), zum grossen Teil schon im Magen und dann im Duodenum unwirksam wird.

III.

Es ist unzweifelhaft, dass das Verschwinden der Wirksamkeit des Digitalispulvers auch dadurch bedingt ist, dass die Digitalissubstanzen resorbiert werden und zwar bei der akuten Vergiftung in einer zur Vergiftung genügenden Menge. Es könnte scheinen, dass

namentlich bei dem an Digitalis gewöhnten Kaninchen ein beträchtlicher Teil der Digitalissubstanzen aus jener Menge resorbiert werden muss, welche in 20 und mehr Grammen des in den Organismus eingeführten Digitalispulvers enthalten ist.

Ich versuchte daher zu konstatieren, ob bei einem Kaninchen, dem 20 und mehr Gramm Digitalis pro die gereicht wurden, in Blute eine der wirksamen Digitalissubstanzen gefunden wird und zwar suchte ich diese Substanz mittelst der physiologischen Probe am isolierten Froschherzen. (In 10 ccm defibrinierten Kaninchenblutes lässt sich nach YERNAUX 0,1 mg Digitoxin nachweisen). Aber das Blut eines an Digitalis gewöhnten und täglich mit einer grossen Dosis wirksamen Digitalispulvers gefütterten Kaninchens besass nicht eine Spur von Digitalinwirkung auf das Froschherz. (Ich liess stets mindestens 10 ccm das Herz passieren). Ebenso verhielt sich das Blut eines mit Digitalis per os akut vergifteten Kaninchens. Schon YERNAUX zeigte in der zitierten Arbeit, dass, selbst wenn eine lethale Dosis krystallinischen Digitalins dem Kaninchen direkt ins Blut einverleibt wird, schon in der nächste Minute das Digitalin im Blute nicht mehr nachweisbar ist.

Nachdem ich übereinstimmend mit YERNAUX nachgewiesen hatte, dass auch das Digitoxin sofort nach der intravenösen Injektion aus dem Blute verschwindet, ging ich daran, wenigstens teilweise die Wege zu finden, auf denen das Digitoxin aus dem Blute verschwindet.

Ich injizierte einem Kaninchen (das 2 kg wog) 2 Milligram Digitoxin in die Ohrvene und entleerte entweder sofort oder nach 1-5 Minuten soviel Blut, bis es asphyktische Krämpfe bekam, d. i. zwei Drittel. (Dieses Blut hat, wenn es in einer Hirudinlösung aufgefangen und einem normalen Kaninchen sofort in den Blutkreislauf eingeführt wird nicht die geringste toxische Wirkung, wie auch SCOFONE konstatiert hat.)

Gleich darauf ersetzte ich das entleerte Blut durch eine noch grössere Blutmenge (einmal auch durch physiologische Lösung), die einem normalen Kaninchen entnommen wurde. Doch starb das Kaninchen unter denselben Erscheinungen der Digitoxinvergiftung und fast in derselben Zeit (nur wenig später), wie wenn sein Blut nicht durch normales Blut ersetzt worden wäre. Wahrscheinlich wird also schon in der ersten Minute nach der intravenösen Injetion des Digitoxins die tödliche Dosis desselben im Herzen (oder vielleicht auch in den Gefässwänden) fixiert. Sucht man aber bei einem solchen Kaninchen das Digitoxin im Herzen, findet man mit Hilfe der zur Verfügung stehenden Methoden nicht eine Spur von demselben. Auch bei dem an Digitalis gewöhnten Kaninchen findet sich kein Digi-

toxin im Herzen. (Untersucht nach CLOETTA, eventuell nach DRAGENDORFF.)

Von den übrigen Organen unterwarf ich der Untersuchung nach der Methode von CLOETTA, eventuell nach jener von DRAGENDORFF die Leber, die Magenwand, die Dünn- und Dickdarmwand.

Weder in der Leber, noch in Dickdarm habe ich Digitoxin gefunden. Auch im Magen war weder Digitoxin, noch Digitalin chemisch nachweisbar. Auf das Froschherz hatte das Magenextrakt manchmal eine schwache Digitalinwirkung und zwar in jenen Fällen bei denen der Mageninhalt nicht sofort nach der Sektion herausgenommen wurde, sodass die Flüssigkeit des Mageninhalts durch die tode Magenwand durchsickern konnte.

Die Reaktion am Froschherzen ergab, dass weder die Dünndarmwand, noch die Dickdarmwand Digitalin oder Digitoxin enthielt. Aus der Dünndarmwand wurde eine Substanz gewonnen, die mit dem KELLER-KILIANISCHEN Reagens eine eigentümliche Reaktion gab. Die färbigen Streifen, namentlich der pfirsichrote, erschienen wie bei der Anwesenheit des Digitalins, aber gerade verkehrt : der rote Streifen in der Essigsäure und in der Schwefelsäure statt des schmutzigbraunen ein rotbrauner. Welcher Substanz diese Reaktion zukommt, konnte ich nicht feststellen.

Die Versuche mit den Organen der mit Digitalisblättern per os akut vergifteten Kaninchen fielen ebenso negativ aus, wie die analogen Versuche von SCOFONE, CLOETTA und YERNAUX.

*

* *

Schon während des Versuches an dem an Digitalis gewöhnten Kaninchen lenkten sich bald meine Aufmerksamkeit auf die Möglichkeit der Ausscheidung der Digitalissubstanzen durch den Harn. Wie aus dem am Schlusse dieser Abhandlung angeführten Versuchsprotokoll hervorgeht, wurde der Harn im Verlaufe des Versuches ziemlich häufig, schliesslich aber vom 11. XII. bis zum Tode jeden Tag untersucht.

Als Endprodukt der Untersuchung (nach CLOETTA) wurde eine in Wasser fast unlösliche Masse gewonnen. In 10 %igem Alkohol gelöst und einem Grasfrosch subkutan injiziert, verursachte diese Masse motorische Lähmungen, hatte aber auf das Herz keinen Einfluss (ausser in grosser Dosis, welche dasselbe in Diastole zum Stillstand brachte). Eine Masse von gleicher Wirkung wurde auch aus dem Harne eines Kaninchens gewonnen, dem keine Digitalis-

pulver verabreicht wurde. Mit dem KELLER-KILIANISCHEN Reagens gab diese Masse einen nicht charakteristischen braunen Streifen.

Auch SCOFONE, der bei mit Digitalin akut vergifteten Tieren ebenfalls den Harn (und auch den Speichel) untersuchte, fand im Harn (und auch im Speichel) kein Digitalin.

Wenn wir die Resultate der bisherigen Untersuchung zusammenfassen, können wir sagen, dass die in den Magen des Kaninchens eingeführten Digitalissubstanzen (mag es sich nun um das Pulver der Digitalisblätter oder um Digitoxin handeln) den grösseren Teil ihrer Wirksamkeit schon im Magen verlieren, sodass schon im Dünndarm und umsomehr im Dickdarm keine Digitalissubstanzen mehr zu finden sind und zwar weder bei einem Kaninchen, das täglich mehr als 30 g Digitalis einnimmt und daher an Digitalis gewöhnt ist, noch bei einem akut vergifteten Kaninchen. Von den dem Kaninchen per os verabreichten Digitalissubstanzen findet sich das Digitoxin respektive das Digitalin weder im Blute, noch im Herzen, noch in der Leber, noch im Verdauungskanal (ausser in einigen Fällen in der Magenwand).

Demnach sind wir zu der Annahme berechtigt, dass die Wirksamkeit der per os eingeführten Digitalissubstanzen beim Kaninchen vorwiegend im Magen und im Duodenum verschwindet und zwar sowohl bei einem normalen, als auch besonders bei einem an Digitalis gewöhnten Kaninchen. Nur ein minimaler Teil der Digitalissubstanzen wird im Herzen oder auch in den Gefässwänden fixiert.

Die Ansicht von der Bedeutung des Verdauungskanals bei der Digitalisvergiftung wird auch durch die Sektionsbefunde bestätigt. Sowohl bei den an akuter Vergiftung gestorbenen, als auch bei den an Digitalis gewöhnten Kaninchen findet man bei der Sektion einen hyperaemischen, manchmal mit Haemorrhagien besäeten Dünndarm. Auch der Magen ist stark hyperaemisch (manchmal viel mehr als der Darm) und namentlich dort, wo das Pulver der Digitalisblätter der Magenwand anliegt, pflegt die Schleimhaut von Haemorrhagien durchsetzt zu sein.

IV.

Ausgehend von dem Nachweis, dass im Verdauungstrakt, speziell im Magen und im Duodenum (eventuell auch im Dünndarm) des Kaninchens der Ort zu suchen ist, wo die Digitalissubstanzen (durch Zerfall) unschädlich werden, versuchte ich zu konstatieren, ob ein Brei dieser Organe bei Körpertemperatur die Wirksamkeit eines Digitalisinfuses auch in vitro herabsetzt. Ähnliche Versuche hat mit

negativem Erfolg bereits SCOFONE und namentlich CLOETTA mit einem Brei des Herzens, der Muskeln, der Leber und des Gehirns unter Zusatz von Digitoxin (resp. Digitalin bei SCOFONE) durchgeführt.

Versuche, die ich mit einem Infus der Digitalisblätter und einem Brei aus Leber, Herz, Magen und Darm anstellte, haben gezeigt, dass ein auf die Hälfte verdünntes 20 %iges Infus durch den Brei des Darms eines normalen Kaninchens nach 12 Stunden (im Thermostaten bei 35° C) weniger wirksam wird als ein mit Wasser auf die Hälfte (i. e auf 10 %) verdünntes und in gleicher Weise im Thermostaten aufbewahrtes Kontrollinfus. Dieser Unterschied in der Wirkung wurde noch grösser, wenn zu dem Versuche die Darmwand eines an Digitalis gewöhnten Kaninchens verwendet wurde. Die Untersuchungen über den Einfluss des Organbreies auf die Digitalissubstanzen und über den Einfluss des Blutserums, das, wie es scheint, ihre Wirksamkeit ebenfalls abschwächt resp. ändert, sind noch zu keinem befriedigenden Abschluss gelangt und ich werde über dieselben nach Beendigung der entsprechenden Versuche noch referieren. (Inzwischen ist im Archiv für exp. Path. u. Pharm. Bd. 68, S. 323, die Arbeit von A. HOLSTE erschienen, welche speciell das Verhalten der Stoffe der Digitalisgruppe gegen versch. Fermente behandelt).

*
* *

Nachdem durch erwähnten Versuche die bereits früher ausgesprochene Ansicht, dass die Digitalissubstanzen im Magen und im Duodenum zum grösseren Teil unwirksam werden, (— ein kleiner Teil derselben wird resorbiert —) wesentlich gestützt worden war, versuchte ich noch zu konstatieren, ob das intravenös applizierte Digitoxin auch nach der Ausschaltung des Verdauungstraktus aus dem Blutkreislauf ebenso schnell verschwindet wie gewöhnlich.

Einem Kaninchen von etwa 1 kg Gewicht, dem die Aorta descendens abdominalis unterbunden wurde, wurden in die Jugularvene 2 resp. 4 Milligramm Digitoxin injiziert. Nach 2-5 Minuten wurde das Blut entleert und seine Wirkung auf das Froschherz geprüft. Nach den übereinstimmenden Ergebnissen dieser Versuche, nach welchen das Blut keine Digitoxin enthielt, müssen wir annehmen, dass nicht einmal durch Ausschaltung des Verdauungstraktus aus dem Blutkreislauf das rasche Verschwinden des Digitoxins aus dem Blute verhindert wird. Offenbar verschwindet, also das intravenös applizierte Digitoxin anderswo als im Verdauungstraktus.

*
* *

In der bisherigen Schilderung habe ich mich zumeist nur auf Versuche berufen, die an einem Kaninchen ausgeführt wurden, dessen Widerstandsfähigkeit einen solchen Grad erreichte, dass es schliesslich 26 g Digitalis pro die ohne Vergiftungserscheinungen aufnehmen konnte und das zur tödlichen Vergiftung 33-34 g Digitalis bedurfte.

In gleicher Weise, wie bei diesem Standardtiere, verlief das Experiment an einem Kaninchen, welches schliesslich 23,5 g Digitalis in einer einzigen Tagesdosis erhielt. Auch bei diesem Kaninchen wurden ebenso häufig der Harn und die Faekalien und nach dem Tode auch die Organe untersucht.

Die zu diesen Angewöhnungsversuchen gehörenden Kontrollexperimente an 2 Kaninchen sind am Schlusse dieser Abhandlung angeführt. Auf Grund des Resultates dieser Kontrollversuche kann kein Zweifel darüber bestehen, dass es möglich ist, die schon von Natur aus beträchtliche Widerstandsfähigkeit des Kaninchens gegen die Wirkung der Digitalissubstanzen noch zu steigern — resp. das Kaninchen an Digitalis zu gewöhnen.

Bei einem dieser Kontrollversuche ist hervorzuheben, dass im Mageninhalt noch 14 Stunden nach der Applikation per os wirksame Digitalis gefunden würde. (Uebrigens ist es aus den Versuchen PURKINJE'S bekannt, dass auch bei einem gesunden Menschen nach dem Genusse eines Digitalisinfuses dieses noch nach 24 Stunden im Magen gefunden wird).

V.

Ein grosser Teil der Versuche, das Kaninchen an Digitalis zu gewöhnen, endete aber nach mehreren Tagen statt mit Angewöhnung mit der kumulativen Vergiftung. Auch in solchen Fällen untersuchte ich die Organe und auch den Inhalt des Verdauungstraktes auf Digitalissubstanzen. Aber ich fand sie ausser im Magen sonst nirgends.

Die kumulative Vergiftung verläuft beim Kaninchen in ähnlicher Weise wie die akute Vergiftung mit einer grösseren Dosis, d. i. in kurzer Zeit — im Verlaufe einiger Stunden. Man kann annehmen, dass auch bei der kumulativen Wirkung der Digitalissubstanzen (wenn wir sie per os darreichen) die grössere oder kleinere Widerstandsfähigkeit des Verdauungstraktes eine grosse Bedeutung besitzt.

Der Verdauungstraktus macht bestimmte Mengen während einer bestimmten Zeit unschädlich: entweder er akkommodiert sich an eine grössere Gabe oder er lässt schliesslich eine grössere Menge der Digitalissubstanzen als gewöhnlich durch, wodurch sich die akute Vergiftung einstellt.

Hiemit soll an der Mitwirkung anderer Faktoren bei der Kumu-

lation, besonders des Herzens und anderer Organe, nicht gezweifelt werden. Die Möglichkeit, das Herz gegen die Wirkung der Digitalissubstanzen widerstandsfähiger zu machen, beweist, dass kleine Mengen der Digitalissubstanzen auch bei der Darreichung nicht toxischer Dosen der Digitalis per os in den Blutkreislauf gelangen, wiewohl auch die Zerfallsprodukte der Digitalissubstanzen das Herz nicht widerstandsfähiger machen können ([1]).

Schliesslich muss noch erwähnt werden, dass bei der Verabreichung der tödlichen Digitalisdosis per os wiederholt eine grösse Widerstandsfähigkeit der jüngeren Individuen gegen die Digitaliswirkung konstatiert wurde, d. h. die tödliche Dosis war bei ihnen stets wesentlich grösser. (Dasselbe wurde bereits über die Wirkung des Strophantins u. a. gesagt l. c.).

Man könnte vielleicht glauben, es handle sich um eine grössere Widerstandsfähigkeit gegen die Atemnot, denn der Digitalistod verläuft (ebenso wie der Strophantintod) beim Kaninchen unter der Erscheinungen der Atemnot. Ich habe jedoch konstatiert, dass künstliche Atmung die Höhe der tödlichen Dosis bei älteren Kaninchen nicht steigert und die Vergiftung nur um eine kurze Zeit verlängert.

Beim aufgespannten Kaninchen ist die Atemnot eine schwere Komplikation der Vergiftung, speziell der Digitoxinvergiftung. Bei dieser kann der Tod tatsächlich infolge der hinzutretenden Erstickung auch nach einer sublethalen Digitoxindosis eintreten.

ZUSAMMENFASSUNG.

1. Kaninchen vertragen 6-9 g Digitalis (Giftwerte, die kleiner sind als 4 nach FOCKE), d. h. sie sind gegen die Wirkung der per os verabreichten Digitalis auffallend widerstandsfähig.

2. Man kann das Kaninchen durch allmählige Steigerung der täglich verabreichten Digitalisdosis bis an täglich 11 g und mehr Digitalispulver (pro kg Gewicht) per os gewöhnen. Bei dieser Angewöhnung verschwinden die Vergiftungserscheinungen (Parese und Abnahme der Pulsfrequenz) wieder, welche im Verlaufe des Experimentes auftreten. Bei dem an Digitalis gewöhnten Kaninchen wird nicht bloss das Herz, sondern auch die Skelettmuskulatur, insbe-

([1]) Ich stellte eine Reihe von Versuchen mit wiederholten subkutanen Injektionen des Strophantidins (aus Strophantin g) an, um zu sehen, ob das Herz gegen die Wirkung des Strophantins g. nicht widerstandsfahiger oder für dasselbe empfänglicher wird. Doch konnte ich mit Hilfe von Kontrollversuchen keinen Unterschied in der toxischen resp. lethalen Dosis des Strophantins g konstatieren.

sondere die Atmungsmuskulatur gegen die Wirkung der Digitalissubstanzen widerstandsfähiger.

3. Weder bei den mit Digitalis (bezw. mit Digitoxin) akut vergifteten, noch bei den angewöhnten Kaninchen ist mit Hilfe der gegenwärtig zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden Digitoxin im Harn oder in den Faekalien nachweisbar. Die Digitalissubstanzen (Digitalin und Digitoxin), finden sich weder im Blute, noch in den Organen (Herz, Leber) und zwar nicht einmal bei jenem Kaninchen, welches täglich 30 g Digitalis per os erhält.

4. Manchmal findet sich sowohl bei der akuten Vergiftung, als auch bei dem an Digitalis gewöhnten Kaninchen Digitoxin (eventuell wirksame Digitalis) im Mageninhalt, aber keineswegs schon im Dünndarm.

5. Die Wirksamkeit der per os dargereichten Digitalissubstanzen (Digitalis) schwindet daher im Magen und im Duodenum.

6. Der Verdauungstrakt vermag schon beim normalen Kaninchen die Digitalissubstanzen unschädlich zu machen. Die tödliche, per os zu reichende Digitoxindosis ist hundertmal grösser als die intravenöse Dosis und die tödliche Dosis des Strophantins g per os ist fast tausendmal grösser als die tödliche intravenöse Dosis.

7. Bei dem an Digitalis gewöhnten Kaninchen ist diese Fähigkeit des Verdauungstraktus, die Giftigkeit der Digitalissubstanzen (durch Zersetzung) aufzuheben, noch grösser.

8. Die gesteigerte Widerstandsfähigkeit gegen die Wirkung der Digitalissubstanzen bei dem an Digitalis gewöhnten Kaninchen ist vor allem durch die gesteigerte Fähigkeit des Verdauungstraktes, diese Substanzen unwirksam zu machen, bedingt, dann aber auch durch die erwiesenermassen gesteigerte Widerstandsfähigkeit des Herzens und der Skelettmuskulatur, speziell der Atmungsmuskulatur.

9. Wenn man bei dem an Digitalis gewöhnten Kaninchen mit der weiteren Darreichung der Digitalis plötzlich aufhört, stellen sich keine Abstinenzerscheinungen ein.

10. Bei der lethalen Kumulativwirkung mit dem per os verabreichten Digitalispulver wirkt *vielleicht* auch die verminderte Fähigkeit des Darms, die Digitalissubstanzen unschädlich zu machen, mit.

Versuchsprotokoll des Kaninchens I.

	Gewicht	Pulszahl in der Minute um 12 Uhr	Harnuntersuchung	Untersuchung der Faekalien	Anmerkung
Vom 17. VI. 09 bekommt es täglich 0.5 g Digitalis. Nach je 10 Tagen wurden 0,5 g Digitalis mehr gegeben.	Wiegt am 17. II. 09 3512 g	Am 17. VI. 09. 226			
Die Darreichung der Digitalis wird fortgesetzt.			Der gesamte Harn vom 22.-29. XII., sodann vom 31. XII. bis 4. I. 10.	177 g Faekalien vom 24.-27. XI. 09.	
Schliesslich bekommt es vom 5. I. 10 täglich 10 g Digitalis. Nach je 10 Tagen um 0.5 g mehr.	Wiegt am 5 I. 10. 3873	Am 5. I. 10. 232	Der gesamte Harn vom 5.-14 I., sodann vom 15-25 I., ferner vom 26. I.-2. II.	425 g Faekalien vom 1 -10. II. 10.	
16. II. 10 Vergiftungserscheinungen.	Wiegt 3892	174			Mässige Parese und allgemeine Schwäche.
Die Darreichung der Digitalis wurde fortgesetzt, bis das Kaninchen schliesslich am 23. VII. 10 täglich 20 g Digitalis (im Verlauf von etwa 2 Stunden) erhielt.	Am 23. VII. 4052	Am 23. VII. 266			
Vom 24. VII.-23. X. 10 d. i. während einer 3 monatigen Pause wurde keine Digitalis gegeben.					
24. VII. 10.		216			
25. VII. 10.		220			
26. VII. 10.		238			
27. VII. 10.		252			
28. VII. 10.		216			
			Der gesamte Harn vom 15.-23. X. 10.		
23. X. 10.		220			
Vom 24. X. 10 bekommt es wieder täglich 20 g Digitalis dauernd.	4148	200			
25. X. 10.		222			
26. X. 10.		214			
27. X. 10.		224			

	Gewicht	Pulszahl in der Minute um 12 Uhr	Harnuntersuchung	Untersuchung der Faekalien	Anmerkung
28. X. 10		210			
Bekommt dauernd 20 g Digitalis täglich bis zum 1. VII. 11.			Der gesamte Harn vom 13.-23. III. » 23.-31. III. » 10.-15. IV. » 16. IV.-23 V. » 24. V.-17. VI. » 18. VI.-1. VII.	606 g Faekalien vom 1.-10. IV.	
Am 1. VII. 10 bekam es 21 g Digit	3965	214			
» 2. VII. » 21 g »		224			
» 3. VII. » 21 g »		218			
» 4. VII. » 21 g »		228			
» 5. VII. » 21 g »		256			
» 6. VII. » 21 g »		214			
» 7. VII. » 22 g »		244			
» 8. VII. » 22 g »		268			
» 9. VII. » 22 g »		248			
» 10. VII. » 22 g »		260			
» 11. VII. » 22 g » Vergiftungssymptome		200			Allgemeine Schwäche. Paralyse der hinteren Extremitäten.
Am 12. VII. bekam es kein Digitalis.		230			
Am 13 VII. bekam es ebenfalls nichts.		248			
Am 14 VII. wiederum nichts.		215			
Am 15. VII. bekam es 20 g Digitalis.		224			
Bekommt weiter jeden zweiten Tag 20 g Digitalis bis zum 9. XII. 11.			Der gesamte Harn vom 19. XI. bis 10. XII. 11.		
Am 10. XII. Keine Digit.					
» 11. XII. bekam es 25 g Digit	4120		Der gesamte Harn vom 11.-12. XII.		
» 12. XII. » 26 g »		268		31 g Faekalien	
» 13. XII. » 27 g »	4100	262	Der gesamte Harn vom 13.-14. XII.	26 g »	Von da an dauernd gelähmt.
» 14. XII. » 28 g »		270		6.5 g »	

	Gewicht	Pulszahl in der Minute um 12 Uhr	Harnuntersuchung	Untersuchung der Faekalien	Anmerkung
Am 15. XII. bekam es 22 g Digit.		274	Der gesamte Harn vom 15.-16. XII. Enthält Eiweiss.		Total paralytisch.
» 16. XII. » 30 g »	3952	270		10.7 g Faekalien	Die Paralyse etwas geringer, hebt ein wenig den Kopf.
» 17. XII. » 31 g »	3960	276	Der gesamte Harn vom 17.-10. XII.	5 g »	
» 18. XII. » 32 g »	3900	270		35 g »	Dauernder Meteorismus.
» 19. XII. » 33 g »	3637	222	19. XII.	8 g »	
» 20. XII. » 34 g »	3330	210	20. XII.	21 g »	

Das Kaninchen bekam im ganzen 9970 g Digitalis per os.

Sektion: Hyperaemie des Dunndarms und der Leber.
Geschwellte Peyersche Plaques.
Bei der mikroskopischen Untersuchung fand sich ausser der Hyperaemie der Leber weder im Herzmuskel, noch in der Leber und in den Nieren etwas Abnormales.

Aus dem Protokoll geht unmittelbar hervor, dass sich das Kaninchen, nachdem sich zweimal Vergiftungserscheinungen eingestellt hatten (tiefe Pulssenkung, namentlich das erstemal, und Parese), an immer grössere Dosen Digitalis gewöhnte, ohne dass die Vergiftungserscheinungen mehr auftraten (bis am Ende des Versuches).

Während der Dauer der Digitalisverabreichung hat das Körpergewicht des Kaninchens etwas zugenommen. Die Gewichtsabnahme stellte sich erst nach den kollossalen Digitalisdosen in den letzten Tagen ein.

I. KONTROLLVERSUCH.

Das Kaninchen wiegt 3761 g.

Binnen 2 Stunden wurden ihm 25 g Digitalis per os appliziert.

4 Stunden nach der Applikation stellt sich eine Paralyse ein.

14 Stunden nach der Applikation ist das Kaninchen tot.

Sektion: der Dünndarm ist auffallend hyperaemisch.

Untersuchung: der dünnbreiige Mageninhalt wurde abfiltriert. 1 ccm des Filtrats bringt das Froschherz (einer 40 g schweren R. temp.) durchschnittlich in 70 Minuten zum Stillstand. Ein 10 %iges Infus aus dem Detritus des Mageninhalts ist wirkungslos.

Ein 20 %iges Infus aus dem Inhalt des Dünndarms, des Dickdarms, des Blinddarms ist auf das Froschherz ohne Einfluss und

gibt nicht die spezifische Reaktion mit dem KELLER-KILIANISCHEN Reagens.

Digitoxin wurde weder in der Magenwand, noch in der Darmwand, noch im Herzmuskel, noch in der Leber gefunden.

II. KONTROLLVERSUCH.

Das Kaninchen wiegt 3992 g.

Es wurden 30 g Digitalis per os appliziert.

1 Stunde 30 Minuten nach der Applikation tot.

Sektionsbefund: an jenen Stellen des Magens, wo das noch unveränderte Digitalispulver anliegt, finden sich in der Schleimhaut zahlreiche punktförmige Haemorrhagien. Aus dem Mageninhalt lässt sich ein grösser Teil des eingeführten Digitalispulvers absondern, dessen Wirkung vollständig unverändert ist.

Die Analyse des Darminhalts ergab nicht eine Spur von Digitalissubstanzen. Weder im Herzen, noch in der Leber wurde Digitoxin gefunden.

Les matrices isolées en pharmacodynamie

PAR LE

DOCTEUR J. FRANÇOIS.

Introduction.

KEHRER (1) travaillant sous la direction du Profr MAGNUS, alors à Heidelberg, a étendu à l'étude de la matrice la méthode d'isolement que son maître avait appliqué le premier à l'intestin. La matrice ou plutôt les cornes utérines de lapine, de cobaye ou de chatte sont découpées délicatement et suspendues dans un bain de RINGER (le glucose du bain de LOCKE paraissant défavorable aux fibres lisses) ; le bain doit être oxygéné par passage continu de bulles d'air ou d'oxygène à travers le bain. Un fil attaché à une extrémité de l'organe permet l'inscription des raccourcissements des fibres longitudinales. Il suffit de tenir le bain à une température constante qu'on choisit vers 36° à 38°.

La méthode est extrêmement simple et élégante, elle donne des graphiques faciles, et l'expérience dure souvent des heures sans variations notables, ce qui permet de multiplier les interventions expérimentales.

Ces qualités de la méthode font qu'elle frappe vivement les observateurs, qu'elle en impose à ceux qui la voient pour la première fois, qu'elle devient une méthode facile de recherches et un objet choisi de démonstrations de cours. Après KEHRER, l'école anglaise en a fait l'usage le plus étendu et à l'heure qu'il est on l'emploie avec une préférence marquée dans tous les travaux de toxicologie et de pharmacodynamie.

La méthode a perdu, il est vrai, presque toute valeur pour l'étude des substances ergotiniques pour laquelle elle fut créée, car DALE (2)

(1) KEHRER : Arch. f. Gynaec 83 et Arch. f. exp. Path. 58.
(2) DALE : Journal of Phys. de 1906 à 1911.

a pu démontrer que la substance active dans cette méthode n'est pas le principe spécial de l'ergot, mais la β imidazolylethylamine ou hystamine base dérivant de l'histidine et fort répandue dans les milieux les plus variés : extraits de viande, de levure, d'organes altérés, etc.

Mais ce que la méthode a perdu d'un côté, elle l'a regagné d'un autre côté. La sensibilité extrême des matrices isolées à l'histamine ou β I a permis à DALE de pourchasser ce poison intéressant dans les milieux les plus variés, et l'existence de cette base dans bien des produits explique en partie le rôle d'extraits d'organes trop superficiellement étudiés.

On continue d'ailleurs de considérer la matrice isolée comme un réactif extrêmement sensible aux poisons paralysants ou tétanisants.

Or en poursuivant une étude sur l'ergot, nous sommes arrivés à constater une série de faits qui doivent nous rendre plus circonspects dans l'interprétation des phénomènes observés dans la méthode même.

D'une part, nous trouvons qu'une même préparation d'ergot peut provoquer tantôt des phénomènes paralysants tantôt des phénomènes tétanisants et nous trouvons que les matrices s'accoutument très rapidement à la présence du poison ; d'autre part, nous trouvons que les matrices réagissent de la même façon à des influences toutes autres, telles : les modifications de la température du bain, et l'addition de sang au bain.

Après contrôle et étude plus précise de ces phénomènes, nous devons les interprêter d'une façon très différente de celle qui semble admise jusqu'ici, et il en résulte des considérations générales importantes sur la valeur des phénomènes observés sur les organes isolés en général.

Toutes les expériences décrites dans ce mémoire étaient accompagnées de graphiques très clairs, au moment où ce mémoire manuscrit fut déposé pour le concours des bourses de voyage. Pour l'impression, nous réduisons le plus possible la reproduction des graphiques.

Préliminaires.

Avant d'étudier l'action proprement dite de l'ergot, nous devons étudier comment se comporte une matrice installée dans la solution de RINGER, dont la composition est : chlorure de sodium 9 °/₀ — bicarbonate de soude 0,03 °/₀ — chlorure de calcium 0,024 °/₀ — chlorure de potassium 0,042 °/₀. La solution doit être tenue à 38° et être traversée par un courant continu d'oxygène en fines bulles.

Supposons une corne utérine de lapine découpée rapidement et attachée par une extrémité à un point fixe au fond du bain. Un fil accroché à l'autre extrémité fait mouvoir un levier et inscrit chaque modification de longueur de l'organe.

Voici sommairement ce qu'on observe : la matrice retractée pendant l'excision se relâche peu à peu dans le bain, sous l'effet du contrepoids qui l'étire, mais pendant les premières minutes elle ne manifeste pas de contractions spontanées ou seulement de très légères. (Graph. 1 *A* et *B*). Le temps pendant lequel la matrice reste ainsi sans contractions notables sera dénommé période d'*inertie*. Celle-ci prend fin par l'apparition brusque de contractions spontanées très amples et très régulières qui caractérisent la période d'*activité*. Cette dernière se termine graduellement par l'apparition de relâchements intermittents qui dénotent la *période finale* et la mort prochaine de la matrice en relâchement complet.

A. — Période d'inertie.

1. *Variation de la période d'inertie.*

Cette période varie d'une matrice à l'autre ; pour certaines elle n'a qu'une durée de 4 à 5 minutes. Pour d'autres elle dure 10, 20 et 30 minutes. Quelquefois même les belles contractions avec leur maximum d'amplitude se font attendre une heure. *La grosseur* de la matrice a une influence sur cette durée ; ordinairement une corne mince (1 à 2 millimètres de diamètre avant l'excision) aura une longue inertie, tandis qu'une matrice épaisse et charnue (3, 4, 5 et 6 mil. de diamètre) manifestera rapidement des contractions intenses. Cette influence de la grosseur de la matrice n'est cependant pas absolue ni exactement proportionnelle. En général, plus cette période est courte, et plus la corne sera active et sensible.

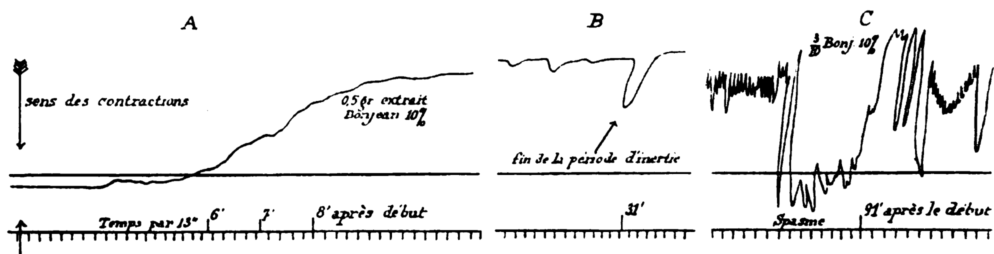
La température du liquide nous semble aussi influencer la durée de l'inertie initiale. Telle corne de 6 m/m de diamètre, installée dans du RINGER à 37° présente une inertie de 31 minutes. Telle autre corne de même épaisseur (toutefois d'un autre animal) montre le début de la période d'activité, 2 minutes après son enlèvement le RINGER ayant une température de 39°.

2. *Particularités de cette période.*

Si pendant l'inertie de la corne, on vient à y ajouter des quantités d'extrait BONJEAN de beaucoup supérieures à celles qui produiront un spasme pendant la période d'activité, on n'obtient aucun changement.

Exp. 1. Le graph. 1. *A* montre l'addition de 5 cm³ de BONJEAN à 10 % pour un bain de 600 ccm., soit environ 1 ‰ à une corne pendant la période d'inertie ; cette addition, loin de provoquer des contractions ou des spasmes, ne parvient même pas à augmenter la tonicité.

du muscle utérin. Il continue en effet à se laisser distendre par le contre-poids. Cette *même* corne en période d'activité était cependant très sensible à l'ergot 3/10 de cm³ de BONJEAN à 10 % (soit 17 fois moins) donne en effet une heure et demie après le début un beau spasme. Ce spasme obtenu est représenté par le graph. 1. C.



3. *Interprétation de cette période d'inertie.*

Pourquoi une corne plongée dans du RINGER oxygéné et chauffé ne commence-t-elle pas directement à donner des contractions. Les premiers expérimentateurs, opérant sur des animaux préalablement éthérisées, croient que l'éther doit avoir le temps de cesser son effet. Cette explication n'est pas soutenable chez le lapin et le cobaye du moins, où nous n'avons jamais éthérisé et où cette période n'en existe cependant pas moins nettement.

DALE l'attribue à la survie des cellules ganglionnaires des cornes utérines : celles-ci auraient sur le mouvement spontané une influence inhibitive. Mais il n'appuie cette explication d'aucune expérience. Elle ne nous satisfait pas davantage. Si cette période correspond en effet au temps nécessaire pour que les cellules ganglionnaires meurent et libèrent la matrice, étant donné que nous possédons dans la nicotine un moyen d'influencer rapidement l'action de ces cellules, il faut voir cette période disparaître ou se raccourcir après l'emploi de cette substance par badigeonnage ou par immersion ou par injection intraveineuse.

Nous avons commencé par badigeonner une corne in vivo avec une solution de nicotine à 1 pour 2000 dans de l'eau physiologique chaude et nous n'avons pas pu voir la moindre modification.

Nous avons alors enlevé deux cornes à un cobaye ; l'une d'elles, que nous appellerons corne 2, a été plongée dans du RINGER chauffé et oxygéné, contenant 1 p. c. de nicotine, pendant 12 minutes. La corne 1 (non nicotinisée) a eu une période d'inertie de vingt-huit minutes. La corne 2 (nicotinisée) a eu une période d'inertie de 27 minutes.

Vu les résultats négatifs de ces deux procédés, nous avons essayé

de paralyser les cellules ganglionnaires par injection intraveineuse.

Voici comment nous avons procédé. Nous enlevons *une* corne à une lapine. Nous l'installons et nous notons le moment où elle commence à donner de belles contractions : en y additionnant le temps nécessaire pour l'installation nous avons la durée de la période d'inertie. Nous injectons alors dans la jugulaire deux, trois, quatre et même jusque 7 centimètres cubes d'eau physiologique contenant un pour mille de nicotine. La période de grande excitation qui suit cette injection étant passée, nous enlevons la seconde corne, et l'installons comme la première. La nicotine par cette voie n'a pas non plus modifié la période d'inertie. Voici en effet les résultats de quelques expériences faites à ce sujet.

Exp. 2. La corne 1, enlevée avant l'injection de nicotine, a eu une période d'inertie de cinq minutes. La corne 2, enlevée après l'injection de 6 mmgr. de nicotine par voie intraveineuse, a eu identiquement la même période d'inertie.

Exp. 3 montre que la corne 1 a eu une période d'inertie de 20 minutes, tandis qu'avec la corne 2 (nicotinisée) elle a duré 18 minutes. La dose de nicotine injectée ayant été de 7 mmgr. pour un lapin de 2 kg.

Exp. 4. La corne 1 enlevée avant l'injection de nicotine a eu une période d'inertie de vingt minutes. La corne enlevée après nicotinisation donne une inertie de 15 minutes. La dose de nicotine injectée a été de 7 mmgr. pour un lapin de 2 kg. 100.

Cette période d'inertie ne peut donc être due à l'éther, et nos expériences avec la nicotine ne nous autorisent pas à les attribuer à la survie des cellules ganglionnaires, à moins d'admettre que ces cellules sont presque indifférentes à la nicotine.

L'existence même de cette période d'inertie et l'insensibilité de la matrice à l'ergot pendant ce temps, ajoutées aux expériences que nous relaterons ultérieurement, nous font croire qu'il se passe quelque chose d'anormal pendant ce temps, quelque chose qui modifie profondément les tissus.

Comme le reste de nos observations s'occupe de la période d'activité, jetons ici un coup d'œil sur la période finale.

Période finale. Elle est caractérisée par des contractions, régulières et rythmiques comme celles de la période d'activité, entrecoupées de relâchements qui deviennent de plus en plus fréquents. Finalement la matrice se relâche complètement pour mourir dans cet état.

Lorsqu'une corne se trouve en période finale, elle ne répond plus aux plus fortes additions d'ergot. L'apparition de cette période varie d'une matrice à l'autre ; quelquefois elle apparaît après deux, trois heures ; d'autres cornes sont encore en pleine période d'activité après quatre heures.

Exp. 5. Une matrice nous montre un spasme provoqué par 0,03 d'ergotine BONJEAN pendant la période d'activité ; dans la période finale une dose huit fois supérieure à celle qui donnait un spasme pendant la période d'activité, soit 0,25 d'ergotine BONJEAN, n'influence plus guère la même matrice.

CHAPITRE I.

Action de l'ergot sur la matrice isolée.

Il nous reste surtout à étudier l'action de l'ergot pendant la période d'activité.

Il est évident que les solutions additionnées au bain doivent être à la même température pour peu qu'elles sont abondantes.

Nous en verrons la raison plus loin. L'ergot peut agir pendant la période d'activité d'une triple façon.

Il peut : 1° Donner un spasme, ce que nous appellerons l'action typique, parce que c'est la seule qui a été décrite par les auteurs, et qu'elle est la plus fréquente.

2°. Il peut donner un relâchement, ce que nous appellerons l'action renversée.

3°. Il peut ne pas agir du tout.

1. ACTION TYPIQUE.

Lorsqu'on ajoute une dose suffisante d'ergot à une corne en période d'activité, il se produit habituellement un spasme. Celui-ci n'est ordinairement pas absolu, en ce sens que la matrice dans cet état fait encore de légères ondulations. Lorsque la dose d'ergot employée est excessivement forte, on peut voir un spasme absolu se produire. La matrice se trouve alors fortement raccourcie et reste quelque temps immobile dans cet état.

Ce sont là les phénomènes décrits par KEHRER et très souvent répétés par DALE.

Une première particularité sur laquelle aucun auteur n'a attiré l'attention, c'est que ce spasme porte uniquement sur les *fibres longitudinales* et ne ressemble pas aux spasmes de la matrice in vivo. Ce qui le prouve, c'est que la matrice dans cet état n'est nullement parcourue de contractions circulaires comme cela se voit in vivo, mais même son épaisseur dans cet état est au moins doublée.

Un autre fait plus important, négligé par les auteurs c'est la *fugacité de ce spasme*. En laissant la corne dans la solution qui l'a mise en spasme, on voit graduellement les petites ondulations augmenter pour atteindre finalement la même amplitude que celles qui se produisent avant l'addition de l'ergot. A mesure que ces contractions deviennent plus amples, la matrice reprend sa longueur primitive.

Durée de ce spasme.

Cette durée varie un peu avec la dose employée. Avec la dose minima la durée moyenne calculée sur dix cas est de 3 minutes et demie, les extrêmes étant une minute et six minutes. Nous appelons dose minima, la plus petite dose, qui produit un spasme nettement appréciable. On la recherche en ajoutant ***rapidement*** des doses croissantes d'ergot jusqu'à obtention d'effet. Cette dose est loin d'être constante pour toutes les matrices, et les variations de ces doses vont nous occuper quelque temps.

Variations de la dose minima produisant un spasme.

Elle varie d'après l'espèce animale. Nous avons examiné des cobayes, des chattes et des lapines. Mais comme les variations dans une même espèce sont très notables, il est très difficile de faire les comparaisons d'une espèce à l'autre. Aussi nous nous sommes attachés à mettre en évidence les variations qui se rencontrent dans une même espèce. Ce sont surtout les variations qui se produisent chez les lapins et les cobayes que nous avons étudiées. Ces variations sont tellement marquées, que certains animaux réagissent, d'autres pas ; que certaines matrices répondent à de petites doses, d'autres exigeant de fortes doses. La sensibilité à l'ergot est donc tout ce qu'il y a de plus variable pour le lapin et le cobaye que nous avons surtout expérimentés.

Voici les résultats auxquels nous sommes arrivés. Les petites matrices de 1 à 2 mm. et même 3 mm. de diamètre sont ordinairement inactives. KEHRER prétend cependant que les plus petites matrices, même celles des foetus, réagissent comme les autres. Si cela est vrai pour le chat qu'il a étudié de préférence, cela n'en est certainement pas ainsi pour le lapin et le cobaye qui sont les animaux habituels de laboratoire.

Les cornes de 4 à 5 mm. de diamètre répondent ordinairement bien ; dans deux cas cependant de telles matrices n'ont pas répondu à de fortes doses d'ergot. Il est bien entendu qu'il s'agissait de la même provision d'ergot. Les cornes d'un diamètre supérieur nous ont toujours donné des résultats positifs, quoique variables dans leur intensité.

Cette variation d'un animal à l'autre se fait même sentir sur les deux cornes d'un même animal.

Ex. Les 2 cornes d'une lapine sont installées de façon identique. Elles ont 5 à 6 mm. de diamètre. La corne I reste insensible à 1 cc. de BONJEAN à 10 $^0/_0$ et répond par un spasme intense à 5 cc. La corne II donne un beau spasme par l'addition de $^3/_{10}$ cc. de la même solution.

Ces variations de sensibilité à l'ergot de deux cornes d'une même matrice peuvent aller de 1 à 10 et même au delà.

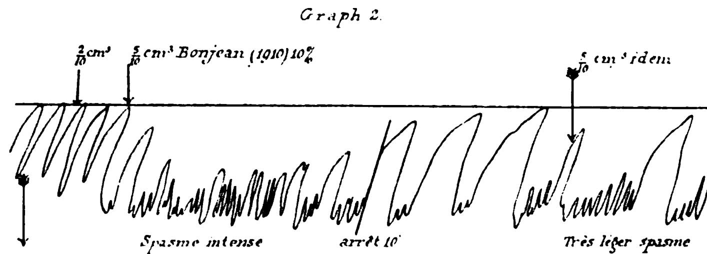
Répétition de la dose minima.

Après qu'une corne a manifesté un beau spasme avec une dose d'ergot minimale, la répétition de cette même dose ne produit quasi plus d'effet. Il est à noter que la dose initiale a été enlevée avant l'addition d'une nouvelle dose.

Dans l'exp. 8, la corne I répond par un spasme à un demi cc. de BONJEAN à 1 $^0/_0$; un centimètre cube et demi de la même solution après renouvellement du RINGER ne donne quasi aucun effet. Trois centimètres cubes, ajoutés sans retard, donnent un spasme intense. Cette dose de trois centimètres cubes ayant provoqué un spasme plus marqué que le premier, nous pouvons dire que la dose qui aurait provoqué identiquement le même spasme que le premier aurait été de deux centimètres cubes environ. La corne II de ce même animal a exigé un centimètre cube et demi de la même solution avant d'entrer en spasme. La répétition de la même dose reste sans effet, alors que trois centimètres cubes donnent un spasme un peu plus intense.

Si après l'addition d'une première dose *on ne renouvelle pas le* RINGER *du bain* mais qu'on surajoute une dose équivalente, celle-ci sans produire identiquement le même phénomène, est cependant plus active. Ex. : graph. 2.

Graph 2.



Nous voyons donc que la même dose agissant sur la même corne ne donnera pas des effets identiques.

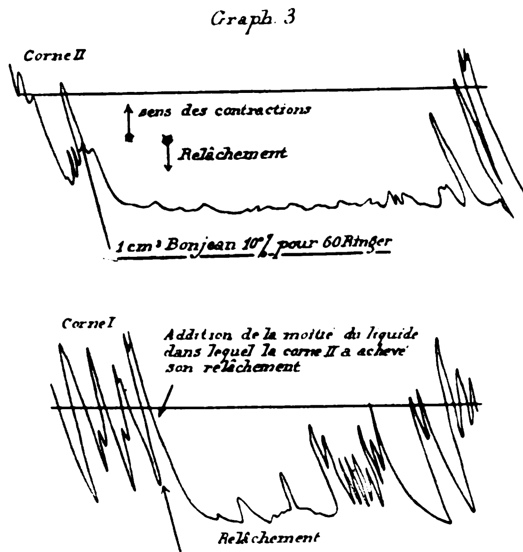
Adaptation de l'organe à l'ergot.

A voir la brièveté du spasme provoqué par l'ergot et le retour rapide de la matrice à l'état normal antérieur sans renouvellement du RINGER, nous nous sommes proposés de rechercher ***si l'ergot restait dans la solution ou s'il était absorbé ou détruit par la matrice.***

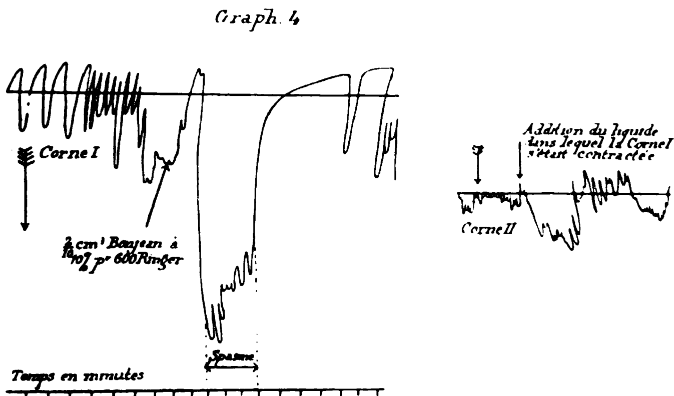
Il s'agit donc de démontrer la conservation ou la disparition d'ergot dans une solution de RINGER, où une corne, après avoir donné un beau spasme, est revenue à sa marche normale. La conservation du principe actif a été facilement mise en évidence en ajoutant cette solution, supposée contenir de l'ergot, a une autre corne prise sur le même animal. Si cette seconde corne manifeste le même effet

que la première, la question sera résolue. C'est ce que montrent les graphiques suivants.

Exp. 9. Graph. 3. Un centimètre cube de BONJEAN met la corne II d'une lapine en relâchement. Nous parlerons plus loin de ces matrices à réactions renversées. Lorsque l'effet de l'ergot a disparu ce RINGER ergotiné est additionné à la corne I de ce même animal. On voit nettement que, comme la première corne, elle se met en relâchement.



Le graph. 4 montre le spasme obtenu avec une seconde corne par l'addition du RINGER ergoté qui avait déterminé un spasme chez une première corne et dans lequel cette corne était déjà revenu à son état normal.



Ces expériences nous montrent donc que ***l'action de l'ergot sur la matrice in vitro est passagère, quoique l'ergot ne disparaisse pas des solutions où plonge la matrice.***

Maintenant que nous connaissons en détail l'action typique de la matrice in vitro, nous allons montrer que cette action est loin d'être significative pour le thérapeute.

2. ACTION NULLE.

Certaines matrices en effet, en pleine période d'activité, sont complètement insensibles à l'ergot, et on a beau charger les solutions dans lesquelles elles baignent, de fortes quantités d'ergot, elles restent absolument insensibles.

Exp. 10. Une corne de grosseur moyenne (5 mm.) reste insensible à 4 cm^3 de BONJEAN à 10 $^0/_0$ dans 60 cm^3 de RINGER, dose qui est au moins 40 fois supérieure à celle ordinairement active.

Cette expérience se fait en avril.

3. ACTION RENVERSÉE DE L'ERGOT.

Non seulement une matrice peut ne pas agir à l'ergot, elle peut y réagir d'une façon tout à fait opposée de celle décrite par les auteurs.

Lorsqu'on vient à additionner de l'ergot à une corne en période d'activité, on peut voir au lieu d'un spasme, la matrice se dilater et s'amincir, sans que sa marche antérieure ait présenté la moindre anomalie. Cette dilatation est passagère comme les spasmes, et les détails des graphiques ressemblent en tout, à ceux d'un spasme si on renverse le mouvement du levier inscripteur.

Dans l'exp. 9 graph. 3, citée plus haut, les deux cornes d'une même lapine réagissent par dilatation à l'addition de BONJEAN.

Cette action renversée a été obtenue par du BONJEAN *vieux* et par du BONJEAN de la dernière récolte. Même la sécacornine ROCHE tant vantée par KEHRER nous a donné des résultats identiques.

Quelque extraordinaire que paraîtra au lecteur l'obtention de ce phénomène contradictoire à tous ceux signalés par KEHRER et DALE, quelqu'importance qu'il put avoir pour l'interprétation du mécanisme et pour la valeur pratique de la méthode, nous trouvons des résultats encore plus surprenants.

En effet : si d'un côté les deux cornes d'un même animal réagissent par dilatation, il nous est arrivé de voir les cas suivants :

1° Que l'une corne répond par un spasme et l'autre par dilatation.

2° Qu'une même corne qui a donné un spasme peut donner ultérieurement une dilatation à une nouvelle addition d'ergot.

Les deux cornes de l'exp. 12 ont répondu toutes deux par dilatation. Dans l'exp. 13 la corne II réagit par un spasme à $^3/_{10}$ de cm^3 de BONJEAN, alors que la corne I de la même lapine donne avec la même dose une dilatation. Cette corne II, réagissant au début de l'expérience par un spasme, donne plus tard une dilatation.

Pareils résultats éliminent une interprétation qu'on serait tenté de donner ; à savoir : que le renversement de l'effet typique dépend de la période de l'année ou de l'époque sexuelle de l'animal. Nous ne croyons pas qu'on puisse incriminer de notre part un manque de familiarisation avec la méthode. Nous n'avons obtenu ces résultats qu'après avoir fait des centaines d'expériences régulièrement conduites.

CHAPITRE II.

Autres influences sur la matrice isolée.

Après avoir constaté les effets surprenants de l'ergot sur la matrice isolée, nous sommes en droit de vérifier si des influences d'un autre genre ne provoqueront pas des phénomènes comparables.

L'ordre d'idées que nous adoptons dans cet exposé n'est pas celui qui a présidé à nos expériences : mais il nous semble le plus approprié à la mise en évidence des propriétés méconnues jusqu'ici de l'organe utérin isolé. C'est ainsi que les expériences sur l'addition de sang au bain de RINGER, ont été faites dans un but très différent ; les expériences sur les changements de température furent aussi dictées par d'autres raisons. Mais la comparaison de l'ensemble des phénomènes nous révéla une cause commune qui nous apparaît très clairement maintenant.

Nous commençons par les phénomènes les plus clairs.

1° *Additions de sang au* RINGER.

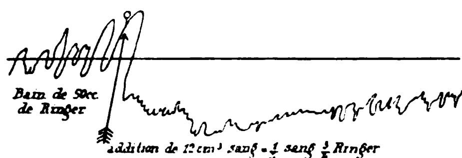
En ajoutant du sang défibriné à une corne se contractant dans du RINGER, on obtient les effets les plus divers. L'une réagit, pour deux centimètres cubes de sang sur 50 de RINGER, par une forte dilatation. Une autre par un spasme prolongé. Une troisième enfin ne réagit pas même aux plus fortes doses de sang. Ces diverses quantités de sang provenaient toujours du même animal qui a fourni la corne. Elles ont été ajoutées lentement et avaient exactement la même température que le bain.

Dans l'exp. 14 deux cornes d'une même lapine se contractent dans 50 cm^3 de RINGER ; deux cm^3 de sang défibriné de ce même animal, met les deux cornes en dilatation.

Exp. 15. Fig. 5. Une corne à sa période d'activité réagit par un

spasme intense à l'addition lente de 12 cm³ de sang défibriné de ce même animal, pour 50 cm³ de RINGER.

Graph 5.



Exp. 16. La matrice d'un autre animal ne réagit guère à 2 cm³ de sang pour 50 cm³ de RINGER.

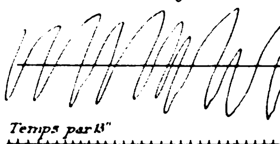
Nous avons fait ces expériences pour nous rapprocher du liquide nutritif normal et parce que nous avions l'intention d'examiner l'action du sang ergotiné.

Il nous a paru intéressant de ***comparer deux cornes du même animal, l'une dans le*** RINGER, ***l'autre dans le sang pur***. Dans les cinq expériences faites à cet effet les résultats ont été concordants : les deux cornes se comportent de la même façon. La période d'inertie est la même avec les deux cornes et la période d'activité ne présente guère de différence.

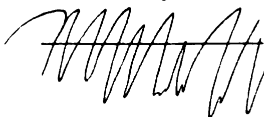
Exp. 17. Graph. 6. Les 2 cornes, l'une dans le sang, l'autre dans du RINGER donnent des courbes aussi comparables que possible.

Graph 6

Corne I de Ringer



Corne II dans du sang



A première vue ces deux groupes d'expériences donnent des résultats contradictoires. D'un côté l'addition de sang au bain de RINGER a une influence qui ferait attribuer une action stimulante ou parésiante au sang et qui du moins fait croire que le bain de sang et le bain de RINGER sont très différents, d'un autre côté les deux

matrices se comportent absolument de la même façon, si on leur donne d'emblée à l'une le bain de sang, à l'autre le bain de RINGER.

Mais un instant de méditation sur les phénomènes reconnus jusqu'ici fait voir le mécanisme du phénomène : voici ce qui doit se passer.

Supposons une matrice en pleine activité normale dans un bain de RINGER : je lui ajoute 5 °/₀ de sang ; elle fait un spasme, mais après peu de minutes, l'effet de cet addition a disparu sans que j'enlève ce sang. Alors j'ajoute 15 °/₀ de sang pour obtenir le même spasme qui dure encore quelques minutes. Enfin je puis ajouter un volume énorme de sang et après peu de minutes la matrice est encore une fois adaptée et continue ses ondulations dans du sang à peine dilué comme elle le faisait dans le RINGER primitif. C'est le pouvoir d'adaptation au milieu qui domine ici tous les phénomènes. Il n'y a alors rien d'étonnant à ce que 2 cornes utérines placées l'une dans le RINGER, l'autre dans le sang, se comportent d'une façon identique. *Seulement cette façon identique de se comporter ne prouve nullement que les milieux sont équivalents.*

2° *L'influence de la température* donne des phénomènes similaires.

KEHRER admet que des températures de 22° à 50° sont compatibles avec les contractions de la matrice. Or nous trouvons une influence notable pour de bien plus faibles oscillations de température. Encore une fois il nous faudra distinguer entre l'action momentanée d'un changement de température, et les graphiques inscrits par une matrice à des températures stables quoique différentes.

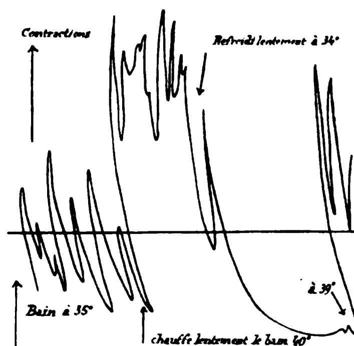
Si on relève graduellement la température du bain dans lequel la matrice plonge, on voit celle-ci se raccourcir de plus en plus. Les modifications de longueur pour 2 degrés ou pour 5 degrés sont très notables.

Quand la modification de température s'arrête la matrice s'arrête à un niveau de contracture donné pour y exécuter des contractions spontanées. Souvent la température la plus haute détermine les contractions les plus amples et les plus fréquentes du moins dans les premières minutes. Le refroidissement donne généralement une première période d'inertie relative, mais après quelque temps les contractions recommencent.

Exp. 16. Fig. 7. Une matrice se contracte très bien à 35 degrés ; le rechauffement, à 40° la raccourcit, mais les ondulations quoique autour d'un autre niveau, restent très semblables. Un refroidissement à 34° lui donne une

période d'inertie prolongée que le rechauffement à 39° coupe d'une façon frappante.

Graph 7



Si on compare le graphique donné dans la fig. 7 pour le bain de 35° au graphique donné à 40°, *abstraction faite du niveau moyen* autour duquel la matrice oscille, ces deux portions de graphiques ne diffèrent guère davantage que deux portions d'un graphique continu sans modifications de bain.

Dès lors nous comprenons que KEHRER attribue si peu d'influence à la température. Si on ne provoque pas intentionnellement des hausses ou des baisses, si on ne contrôle pas l'état plus ou moins relâché de l'organe (ce qui ne se mesure pas jusqu'ici) on peut avoir l'impression que les différences de température ne jouent aucun rôle.

Il est difficile de ne pas voir ici un jeu similaire à l'adaptation de l'organe au sang et au bain de RINGER. Naturellement il y a des limites à la variation de température, et d'autre part l'influence de la température sur le tonus se conserve. Mais comme le phénomène généralement observé ne tient pas compte de ce tonus, nous voyons ici encore une influence notable cachée par un phénomène d'adaptation.

Il ne faut pourtant pas pousser au delà de certaines limites l'application de l'adaptation. Si on provoque dans le bain de RINGER une modification notable on peut voir les beaux spasmes disparaître, et d'autre part la matrice peut montrer soit une sensibilité amoindrie soit une sensibilité fort exagérée à l'addition de substances comme l'ergot.

3° *Influence de l'oxygène.*

Quand on enlève l'oxygène à une matrice en période d'activité, elle se relâche et diminue notablement ses ondulations ; quand on lui en rend elle se raccourcit et redevient plus active. KEHRER avait déjà fait remarquer que l'oxygène joue un rôle excitant.

4° *Influence de quelques substances contenues dans le* RINGER.

En entreprenant ces expériences, nous nous étions proposés de rechercher si le RINGER est plus favorable aux contractions spontanées et aux contractions provoquées par l'ergot, que l'eau physiologique, et à quelles substances était due cette suractivité, si elle existe.

L'eau physiologique supprime quasi complètement les contractions rythmiques de la période d'activité et en même temps aussi la sensibilité à l'ergot.

L'eau physiologique *contenant la même dose de chlorure de calcium* que le RINGER (dont elle ne diffère que par l'absence de chlorure de potassium et de bicarbonate de soude) ne permet pas non plus les ondulations de la période d'activité, mais elle augmente au contraire considérablement la sensibilité à l'ergot.

Le chlorure de potassium et le bicarbonate de soude doivent jouer un rôle dans les contractions rythmiques et régulières de la période d'activité, et neutraliser en partie l'action du chlorure de calcium : au moins pour ce qui regarde la sensibilité à l'ergot. Dans le RINGER en effet, les contractions produites par l'ergot ne sont pas aussi énergiques.

CONCLUSIONS.

Il y a une *période d'inertie* dont la signification est très importante pour l'interprétation du phénomène de KEHRER lui-même. En effet : 1° Cette période d'inertie ne peut pas être attribuée même à un reliquat d'anesthésique employé avant l'extraction de la corne, puisque nous l'obtenons sans usage d'anesthésique avant l'enlèvement de la corne.

2° Elle ne peut être attribuée à une simple mise hors de fonction des cellules ganglionnaires situées dans la corne même ; la nicotine n'influençant guère la période d'inertie.

Pendant qu'on isole la matrice elle se rétracte, vivement dans le sens de la longueur, pour se relâcher graduellement sous l'effet du contrepoids pendant la période d'inertie.

Pendant toute cette période elle est complètement insensible à l'ergot. La plus grande influence que nous ayons constatée sur cette

période d'inertie est celle de la température du bain, qui en diminue la durée.

La période d'inertie semble être un acheminement graduel des tissus vers un état anormal.

Le phénomène de KEHRER pendant *la période d'activité* nous a manifesté les variantes suivantes pour le même ergot.

Au lieu de spasme typique et habituel de KEHRER, la matrice peut répondre par un relâchement. Ce renversement du phénomène ne dépend ni de la saison, ni de la disposition propre de l'animal, vu que l'une corne peut présenter le spasme et la seconde le relâchement, vu qu'une *même* corne peut présenter d'abord du spasme et ensuite du relâchement à l'addition du *même* ergot.

Quant à la dose minimale qui donne le spasme, elle varie notablement pour les matrices d'animaux adultes, par ex. : de 0,03 à 1,5 cm³.

Il y en a qui ne réagissent à aucune dose.

Comme la méthode de KEHRER sert à DALE pour reconnaître l'existence de l'histamine dans tout mélange, il faut compter avec les infidélités de la méthode.

Il n'est donc pas possible d'adopter les conclusions de KEHRER sur la valeur de sa méthode comme mode de dosage de l'agent thérapeutique, pas même comme moyen fidèle pour décéler l'hystamine ou β I.

Le spasme provoqué par une dose moyenne est passager et disparaît complètement sans que les solutions nutritives soient renouvelées. Nous avons prouvé pourtant qu'alors la substance active n'est pas détruite, car le même liquide peut provoquer un spasme d'une autre matrice.

Les composants du liquide nutritif jouent un très grand rôle dans le phénomène en ce sens que la matrice se comporte à peu près également dans le RINGER comme dans le sang de l'animal lui-même, mais si on ajoute au RINGER de petites quantités de sang on peut troubler profondément l'état de la matrice. Il semble donc qu'il y a de part et d'autre un équilibre entre des substances excitantes et des substances parésiantes ; mais cet équilibre est obtenu par des moyens différents. L'action de ces milieux nutritifs devrait être mieux réétudiée avant d'assimiler l'action nutritive du RINGER à celle du sang lui-même.

Le fait le plus général de la part des cornes utérines isolées est leur pouvoir d'adaptation rapide à des changements de milieu notable, et à l'addition de substances étrangères.

Au moment du changement ou de l'addition, l'existence d'un

spasme ou d'un relâchement ***n'indique nullement une action thérapeutique similaire***, une même substance pouvant provoquer des résultats opposés.

Il faut donc la plus grande réserve dans l'usage des matrices isolées pour l'étude pharmacodynamique.

Nous nous demandons si d'autres organes isolés comme le cœur, les intestins, etc. ne nous donneront pas des anomalies analogues : en tous cas une grande réserve est toujours imposée dans l'interprétation des phénomènes.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT GREIFSWALD.
DIRECTOR : GEH. RAT. PROF. Dr H. SCHULZ.

Die Einwirkung des Arsens auf die künstlich erzeugte Glykosurie beim Hunde, nebst Bemerkungen über die alimentäre Glykosurie.

VON

HEDWIG BEGEMANN
Med. prakt.

Bei den im Folgenden ausführlich dargelegten Untersuchungen handelt es sich um die Beantwortung der Frage : Ist eine Einwirkung des Arsens in therapeutischen Dosen auf eine experimentell erzeugte Glykosurie im Sinne einer Verminderung der Zuckerausscheidung nachzuweisen ? Dass derartige Untersuchungen nicht nur ein theoretisches Interesse haben, sondern auch für die Therapie des Diabetes mellitus von Wichtigkeit sein können, bedarf keiner Erörterung. In der Tat ist die Arsenmedikation in der Therapie des Diabetes schon versucht worden. LEUBE (1) hat im Jahre 1869 über günstige Erfolge in dieser Hinsicht berichtet : andere Autoren dagegen (KÜLZ FÜRBRINGER (2)) haben von dem Arsen keinen Nutzen gesehen. Nach BIMMERMANN (3) liessen sich experimentell erzeugte Glykosurien durch Arsen nicht beseitigen. In neuester Zeit sind günstige Erfolge der Diabetesbehandlung bei Anwendung des Salvarsans erzielt worden. EHRLICH selbst ist zwar der Ansicht, dass es sich hier nur um zufällige Erfolge handelt. Wir werden aber später sehen, dass man sich den Mechanismus der günstigen Einwirkung so vorstellen kann, dass durch das Arsen ein spezifischer Einfluss auf Organe ausgeübt werden könnte die den Kohlehydratstoffwechsel zu regeln die Aufgabe haben.

Meine Versuche hatten in erster Reihe die Aufgabe, die Wirkung des Arsens bei der *alimentären Glykosurie* festzustellen. Die dazu

(1) LEUBE W., Deutsch. Arch. f. klin. Mediz., Bd. 5, S. 372, 1869.
(2) Zit. nach H. NOTHNAGEL u. M. J. ROSSBACH, Handb. d. Arzneimittellehre, Berlin, 1887.
(3) BIMMERMANN, Nederl. Tijdschrift, S. 257, 1879.

nötige alimentäre Glykosurie bei Tieren zu erzeugen, stiess aber auf wesentliche Schwierigkeiten; deshalb sei es erlaubt, auch diese Versuche etwas ausführlicher, als es von vornherein beabsichtigt war, zu beschreiben.

Als Versuchstiere wurden zuerst Kaninchen genommen. Bei gleichmässiger Rüben-Haferfütterung gelang es nicht, durch Einführung steigender Traubenzuckermengen, die den Tieren *mittels Schlundsonde direkt in den Magen* gespritzt wurden, eine Zuckerausscheidung durch den Harn zu erzielen.

Es wurde begonnen mit 20 ccm einer 8, 8 % igen Lösung chemisch-reinen Traubenzuckers, täglich gestiegen um 10 ccm, bis die auf einmal zugeführte Menge 100 ccm betrug bei einem Körpergewicht von 2100 gr. Um die Einfuhr grösserer Zuckermengen zu ermöglichen, wurde jetzt eine stärker konzentrierte Zuckerlösung verwandt (47, 6 %). Statt 8,8 d. h. 4 gr pro kilo erhielten die Tiere in 27 bezw. 32 ccm. Lösung 12,85 gr bezw. 15,2 gr Traubenzucker bei einem Gewicht von 2135 bezw. 2640 gr.

Die an 5 Kaninchen angestellten Versuche hatten alle dasselbe Ergebnis, dass sich auch nach Einführung dieser Dosen im Harn niemals Traubenzucker nachweisen liess: ein Resultat, das mit verschiedenen Angaben in der Literatur übereinstimmt: so gelang es v. BECKER [1] nicht, nach Einfuhr allerdings bedeutend geringerer Mengen von Traubenzucker (0,22-0,96 gr) Zuckerausscheidung durch den Urin zu erzielen. Dass in unserem Fall trotz der Einfuhr beträchtlich grösserer Mengen keine Glykosurie auftrat, liess daran denken, dass diese Quantitäten Traubenzucker garnicht zur Resorption kamen, sei es dass sie mit dem Kot unzersetzt wieder ausgeschieden wurden, — Diarrhoën wurden bei keinem der Tiere beobachtet — sei es dass im Darmkanal durch Gärungsprozesse der grösste Teil des Traubenzuckers vor der Resorption zerstört wurde. Um diese Möglichkeit auszuschalten, wurde deshalb versucht, mit Umgehung des Darmkanals den Tieren durch *subkutane Injektion* soviel Traubenzucker zuzuführen, dass eine Hyperglykämie und infolgedessen Glykosurie eintreten musste.

An 3 auf einander folgenden Tagen wurden 3 Kaninchen täglich 2,5 gr, 5 gr und 5 gr Traubenzucker pro kilo Tier in 47,6 % iger Lösung subkutan injiziert in je nach dem Gewicht wechselnden Mengen von 11 und 14 bezw. 22 und 27 ccm Lösung. Nach der dritten Injektion zeigte der Urin in 2 Fällen (nach 12 Std.) schwach positive Reaktion bei der Trommerschen Probe, polarimetrisch liess sich aber nach der üblichen Behandlung des Urins mit Plumb. acetic. keine Rechtsdrehung konstatieren.

---

(1) Zitiert nach HOFMEISTER, Arch. für exp. Pathol. und Therap. Bd. 25, S. 240, 1889.

Da die Kaninchen demnach die Fähigkeit zeigten, grosse Mengen Traubenzuckers bei subkutaner Einverleibung zu assimilieren, wurden die Versuche an anderen Tieren, nämlich *Hunden* fortgesetzt.

Es wurden zwei weibliche Hunde mit einem Gewicht von 6900 und 11500 gr ausgewählt, die unter den gleichen Bedingungen gehalten wurden: Futter 175 gr Hundekuchen, zerkleinert und aufgeweicht in 400 ccm Wasser, Aufenthalt in einem Käfig, der den spontan gelassenen Urin zu sammeln ermöglichte. Zunächst handelte es sich darum, für beide Hunde die *Assimilationsgrenze für Traubenzucker* festzustellen, die nach den HOFMEISTER'schen (1) Untersuchungen für dasselbe Individuum annähernd konstant ist. Da HOFMEISTER'S Zahlen für dasselbe Individuum bei einem Gewicht von 2600 bis 2800 gr von 1,9 bis 2,5 gr pro kilo Tier schwankten — für andere Tiere gibt er als Assimilationsgrenze 2,9; 4,0 und 5,8 gr Traubenzucker pro kilo Hund an, so wurde mit der kleinen Dosis von 2 gr pro kg Tier begonnen.

Versuch: Die Tiere erhalten vormittags ihr Futter (150 gr Hundekuchen und 400 gr Wasser) und nachmittags mit der Schlundsonde die Zuckerlösung, worauf ihnen zur Anregung der Resorption noch 25 gr Hundekuchen und 25 gr Wasser vorgesetzt wird. Die eingeführte Zuckermenge wird täglich um 1/2 — 1 gr pro kilo erhöht, bis sie 10 gr pro kilo beträgt; die auf einmal injizierten Flüssigkeitsmengen betragen bei der Gewichtszunahme der Tiere auf 7300 und 12400 gr 145 und 250 ccm der 50 $^0/_0$ igen-Lösung, ohne dass Störungen von seiten des Darmkanals auftreten. Die Untersuchung des Urins mit der Trommerschen Probe ergibt *niemals* die Anwesenheit von Zucker, ebenso fällt die stets unter Kontrollen angesetzte Gärungsprobe negativ aus.

Diese auffallend hohe Differenz — zwischen den HOFMEISTER'schen und unseren Zahlen — mit 10 gr pro kilo war die Assimilationsgrenze noch nicht erreicht — liess an die Möglichkeit denken, dass infolge einer sehr langsamen Resorption des Traubenzuckers durch die Darmwand es gar nicht zur Hyperglykämie, der Voraussetzung der Glykosurie, käme, sondern dass der Organismus Zeit behielte, die im Ueberschuss zugeführten Zuckermengen zu deponieren oder zu verbrennen.

Zur Beschleunigung der Resorption wurde deshalb folgende Aenderung in der Versuchsanordnung vorgenommen: nach 24 stündigem Fasten wird den Tieren die Zuckermenge (10 gr pro kilo) in 50 $^0/_0$ iger Lösung verrührt mit 50 gr Hundekuchen ausserhalb des Käfigs vorgesetzt und begierig von ihnen verschlungen. Der in den nächsten 24 Stunden, während der die Tiere nichts zu fressen bekommen, gelassene Urin enthält keinen Zucker. Danach Wiederholung der Zuckerfütterung mit 75 gr Hunde-

(1) Zitiert nach HOFMEISTER, Arch. f. exp. Pathol. u. Therap. Bd. 25, S. 240, 1889.

kuchen ; Urin bleibt zuckerfrei. Auch die Untersuchung des wässerigen Faecesextraktes auf Traubenzucker hat ein negatives Resultat.

Die Toleranz der Hunde für so grosse Zuckermengen ist also nicht durch eine Wiederausscheidung unzersetzten Zuckers mit den Faeces zu erklären : da nach der Versuchsanordnung eine beschleunigte Resorption anzunehmen ist, so muss der Schluss gezogen werden, dass für beide Tiere eine sehr hohe Assimilationsgrenze (über 10 gr pro kilo) besteht.

Dieselbe zeigte auch Hund II (Gewicht 7300) bei direkter Einfuhr des Zuckers ins Gefässsystem. Infolge der so experimentell direkt herbeigeführten Hyperglykämie kam es zu einer Ausscheidung von Traubenzucker durch den Urin, die zuerst sogar ungefähr 38 % der eingeführten Menge, bei der Wiederholung des Versuchs nur 2 % betrug.

TABELLE.

Datum	Zuckerlösung	Injizierte Menge	Zuckergehalt des Urins		Zuckerausscheidung in % d Zufuhr.
			%	absolute Menge	
24. I.	3,5%	200 ccm körperwarm in die rechte Vena saphena.	nach 17 Std. 0,44% nach 24 Std. 0,13%	580 ccm 2,552 gr 75 ccm 0,098 gr	= 37,85%
29. I.	3,5%	200 ccm. körperwarm in die linke Vena saphena.	nach 5 Std. 0,057 % nach 24 Std. O	235 ccm 0,134 gr Trommer + O	= 1,91%

Abgesehen von der auffallend grossen Differenz in der Zuckerausscheidung innerhalb so kurzer Zeit, während der das Tier unter ganz den gleichen Bedingungen gehalten wurde, sind die Werte an und für sich bei der starken Hyperglykämie (1 gr pro kilo) ziemlich gering. BIEDL und KRAUS [1] gelang es z. B. schon durch intravenöse Injektion von 2 gr Traubenzucker bei einem 5 kg schweren Hunde d. h. 0.4 gr pro kilo regelmässig beträchtliche Glykosurie zu erzeugen. Es ist aber bei dieser Versuchsanordnung die Assimilationsgrenze ausser von dem individuellen Faktor zu sehr von anderen Momenten abhängig : Konzentration der Lösung, Zeitdauer der Injektion usw. [2], die vielleicht auch zum Teil zur Erklärung obiger Differenz beitragen können.

---

(1) Wiener klin. Wochenschr. 1891.

(2) W. DOYON et E. DUFOUR, Journ. d. Physiol. III, 703 zit. nach BLUMENTHAL. Inaug.-Diss., Strassburg, 1903.

Dass eine sehr hohe Assimilationsgrenze sowohl bei der Zufuhr des Traubenzuckers per os als auch bei intravenöser Injektion für die beiden Versuchshunde besteht, ist jedenfalls das Resultat der bisherigen Untersuchungen.

Für die erstere hatte schon HOFMEISTER (1) gefunden, dass sie für die einzelnen Individuen sehr verschieden hoch sein kann, aber seine Maximalzahl 5,8 gr bleibt doch weit hinter dem gefundenen Wert von mehr als 10 gr pro kilo zurück. In Uebereinstimmung mit unseren Versuchen dagegen kommt auch RUBNER (2) zu höheren Werten, denn bei einem 18 kg schweren Hunde gelingt es ihm nicht, durch Zufuhr von 80, 100 und 145 gr Traubenzucker per os d. h. 4,4 ; 5,5 und 8 gr pro kilo Glykosurie hervorzurufen. Auch PFLÜGER (3) gibt wesentlich höhere Zahlen an und versucht, diese grosse Differenz 9-16 gr pro kilo gegen 1,3-5,8 bei HOFMEISTER auf die verschieden schnelle Resorption des Traubenzuckers je nach der Art der Zufuhr zurückzuführen. Bei seiner Versuchsanordnung, Verrühren des Zuckers mit Fleischbrei und wenig Wasser, ist eine langsamere Resorption anzunehmen als bei der HOFMEISTER'schen, bei der die Hunde den Traubenzucker in einem grossen Volumen Fleischbrühe gelöst bekamen. Durch entsprechende Versuche gelang es PFLÜGER zwar, seine Werte bis auf 8 gr zu erniedrigen, aber diese Zahl ist doch immer noch beträchtlich höher als das HOFMEISTER'sche Maximum. Für unsere Hunde konnte die PFLÜGER'sche Erklärung überhaupt nicht in Frage kommen, da bei der direkten Injektion des Traubenzuckers in wässeriger Lösung in den leeren Magen die Resorptionsbedingungen die denkbar günstigsten waren. Aussichtsreicher erschien der Versuch zur Erklärung dieser Differenz eine allgemeinere und länger einwirkende Ursache, die ihren Einfluss auf den Gesamtstoffwechsel geltend macht, z. B. die Ernährung, heranzuziehen. Wenn die Art der Ernährung den Verbrauch und die Ausscheidung des dem Organismus in reichlicher Menge zugeführten Traubenzuckers beeinflusste, dann mussten sich ja durch verschiedenartige Ernährung deutliche Differenzen in der Grösse der Glykosurie erzielen lassen.

Versuch : Hund I bekommt nur Fleischkost, anfangs getrocknetes, später zur Anregung der Fresslust frisches Pferdefleisch ; Hund II behält die übliche Ration Hundekuchen bei. Erste Zuckereinfuhr per os nach 14 Tagen · 10 gr pro kilo in 46,5 % iger Lösung. Zuckerausscheidung durch den Urin in minimalen Quantitäten ohne wesentliche Differenz.

(1) l. c.
(2) Zeitschr. f. Biologie, Bd. 19, S. 21, 1883.
(3) PFLÜGER's Archiv., Bd. 124, S. 20. 1908.

Fortsetzung der Fütterung 8 Tage; danach Wiederholung des Versuchs mit 8.5 gr Traubenzucker per os mit dem gleichen Ergebnis.

Hund I. (Fleischkost.)

Datum	Gewicht	Futter	Zuckereinfuhr.	Zuckerausscheidung
30. I	12000	100 gr getrocknetes Pferdefleisch + 400 ccm Wasser pro die.	—	Zucker o
8. II	—	250 gr. frisches Pferdefleisch + 500 ccm Wasser gekocht pro die.	—	—
14. II	12900	O	Per os 277 ccm 46,5%iger Zuckerlösung = 129 gr (10 gr. pro kilo).	Katheterisierter Urin (vor dem Versuch) Zuckerfrei.
15. II 9 h.		—	—	In 255 ccm Urin 0,32% = 0.8 gr.
5 h.		250 gr Pferdefleisch + 500 Wasser.	—	510 ccm Urin. Worm-Müller neg.
21. II	12160	O	Per os 222 ccm 46,5%. Zuckerlösung d. h. 103 gr (8,5 pro kilo)	
22. II 10 h.	—	—	—	360 ccm Urin. Worm-Müller neg.
5 h.				300 ccm Urin. Worm Müller neg.

Hund II. (Kost: Hundekuchen).

Datum	Gewicht	Futter	Zuckereinfuhr.	Zuckerausscheidung.
31. I	7400	175 gr Hundekuchen + 425 gr Wasser pro die.	—	Urin zuckerfrei.
14. II	7750	O	167 ccm per os. Lösung 46,5%. = 77,5 gr Traubenzucker (10 gr pro kilo).	Katheterisierter Urin zuckerfrei.
15. II 9 h.	—	O	—	70 ccm Urin. Worm-Müller schwach pos Polarimetr. o.
5 h.	—	175 gr Hundekuchen 425 gr Wasser.		200 ccm Urin. Worm-Müller neg.
21. II	7500	O	137 ccm Lösung 46,5% = 63,7 gr (8,5 gr p. kg.)	Urin zuckerfrei.
22. II 9 h.	—	O	—	200 ccm Urin Worm-Müller schwach pos. Polar. o
5 h	—	Futter wie sonst.	—	570 ccm Urin. Worm-Müller neg.

Ergebnis des Versuchs : es gelingt nicht, wenigstens nicht in der Zeit von 3 Wochen, durch die Art der Ernährung eine Erniedrigung der Assimilationsgrenze herbeizuführen. Für die Grösse derselben kommt die Ernährung demnach nicht in Betracht, sondern sie beruht wohl im wesentlichen auf « individuellen » Faktoren. Hat doch auch PFLÜGER unter seinen Werten recht beträchtliche Differenzen von 9-16 gr. ebenso wie HOFMEISTER procentualiter bei seinen niedrigen Zahlen. Unsere Versuche ausser diesem individuellen Moment andere die Toleranzgrösse wesentlich beeinflussende Faktoren ausfindig zu machen, haben zu keinem positiven Ergebnis geführt. Die Versuche zeigen nur, dass die Toleranzgrösse für Traubenzucker für unsere beiden Hunde 10 gr pro kilo beträgt.

Die eigentliche Untersuchung, die Grösse der alimentären Glykosurie mit und ohne eine länger dauernde Arsenverabreichung zu bestimmen, konnte jetzt nach Feststellung der Assimilationsgrenze beginnen. Um die ausgeschiedenen Zuckermengen in messbarer Quantität zu erhalten, wurde die Zuckereinfuhr mit 14 gr pro kilo über die Toleranzgrenze gesteigert.

Versuch : Beide Hunde erhalten dasselbe Futter, 175 gr Hundekuchen in 425 ccm Wasser und werden im Käfig unter denselben Bedingungen gehalten.

Hund II, der schon vorher diese Kost bekommen hatte, erhält an 6 aufeinanderfolgenden Tagen täglich eine intraperitoneale Injektion von 0.7 ccm Fowlerscher Lösung d. h. täglich 7 mgr Acid. arsenicos (1 mgr pro kilo), im ganzen während der 6 Tage also 42 mgr bei einem Körpergewicht von 7300 gr. Das Befinden des Tieres ist während dieser Zeit gut, der Urin enthält weder Eiweiss noch Zucker. Am 7. Tag erhalten beide Hunde mit der Schlundsonde 14 gr pro kilo Traubenzucker in 46 % iger Lösung. Vorher werden sie katheterisiert und gewogen. Urin ist zuckerfrei. Die Untersuchung des Urins wird, wie auch schon im vorhergehenden und wie in allen folgenden Versuchen mit einer Modifikation der *Worm-Müllerschen* Probe unter Anlehnung an die Blutzuckerbestimmung nach OPPLER und RONA [1] vorgenommen, die zwecks Entfärbung und Entfernung etwaigen Eiweisses folgendermassen angestellt wird : 25 ccm Urin werden mit 5 ccm Eisenoxydlösung (liqu. ferri oxydat. dialysat.) versetzt, geschüttelt, dazu etwa 1 g Natr. sulf. zugefügt, wieder umgeschüttelt und filtriert. Das klare Filtrat wird dann nach *Worm-Müller* weiter behandelt : 5 ccm werden in einem Reagenzglas zum Aufkochen erhitzt, gleichzeitig mit 2 ccm 2,5 % iger $CuSO_4$ Lösung, 2,5 ccm alkalischer Seignettesalzlösung (Tartar. natron. 100,0 Natr. hydrat. 40,0 Aqu. dest. ad 1000,0) in einem anderen Reagenzglas. Nach 22-25 Sekunden wird die Kupferlösung in den Harn gegossen und die Mischung stehen gelassen. Positiver Ausfall erweist sich durch samtartige, undurchsichtige grünliche Trübung im auffallenden Licht, stärkerer Gehalt an Traubenzucker durch rotgelben Niederschlag. Die Ausscheidung erfolgt in den

(1) B. OPPLER u. P. RONA Bioch. Zeitschr. XIII, 122, 1908

ersten 10 Minuten nach dem Mischen. In zweifelhaften Fällen wird die Menge der Kupferlösung variiert: 1; 1,5; 2,5 und 3 ccm $CuSO_4$ Lösung.

Am nächsten Morgen, 18 Stunden nach der Zuckereinfuhr ergibt die Urinuntersuchung:

Kontrollhund 325 ccm Urin, qualitative Zuckerprobe stark positiv, polarimetrisch ein Gehalt von 8.99 %₀ Traubenzucker.

Arsenhund 575 ccm Urin, Worm-Müllersche Probe schwach positiv, Gehalt polarimetrisch nicht bestimmbar (1).

Der in den nächsten 6 Stunden produzierte Urin enthält beim Kontrollhund 0,99 % Zucker, während beim Arsenhund die qualitative Probe auch wieder positiv ausfällt, polarimetrisch aber der Gehalt nicht bestimmt werden kann. Die Hauptausscheidung des eingeführten Traubenzuckers durch den Urin ist in den ersten 24 Stunden im wesentlichen beendet, wenn auch die täglich vorgenommene Urinuntersuchung noch länger Gehalt an Traubenzucker nachwies, beim Kontrollhund anfangs noch in messbaren Quantitäten.

Die Einzelheiten sind in folgenden Tabellen zusammengestellt:

I. Weisser Hund ♀ (Arsenhund).

Datum	Gewicht	Futter	Urin		Bemerkungen.
			Menge	Befund	
22. 2. 10. 6h p. m.	7500	175 gr Hundekuchen (zerstossen) 425 gr Wasser	370 ccm	Zuckerfrei.	Intraperitoneale Injektion von 0,7 ccm Liqu. Fowleri
23. 2. 10. 5h p. m.	7300	desgl.	—	—	desgl.
24. 2. 10. 4h p. m.	7750	»	—	—	»
25. 2. 10. do	7350	»	—	—	»
26. 2. 10. do	7250	»	—	—	»
27. 2. 10. do	7300	»	—	—	»
28. 2. 10. 5h p. m.	7800	250 gr Hundekuchen 525 ccm Wasser		Zuckerfrei. Eiweiss positiv, Blutprobe positiv (Menstruation.)	Injektion per os von 237 ccm Zuckerlösung 40 % d. h. 14 gr pro kilo. i. g. 109 gr.
1. 3. 10. 11h a. m.		desgl.	500 (spontan)	Eiweiss positiv. Blutprobe	
			75 (katheterisiert)	Eiweiss schwach positiv. Beide zeigen Worm-Muller schwach positiv, Gehalt nicht polarisierbar	
2. 3. 10. 11h a. m.	7350	»	200	Eiweiss positiv. Worm-Muller positiv. Polarimetrisch O.	

(1) Nach *Worm-Müller's* Angaben in Pflügers Arch. XXVII, S. 1882, gibt Harn, der 0,025 % Zucker enthält, eben noch seine Probe positiv.

Datum	Gewicht	Futter	Urin		Bemerkungen.
			Menge	Befund	
3. 3. 10 9h a. m.		250 gr Hundekuchen 525 ccm Wasser	300 ccm	Eiweiss positiv. Worm Müller positiv. Polarimetrisch O.	
4. 3. 10 9h a. m.		desgl.	300	Worm-Müller +. Polarimetrisch O.	
5. 3. 10 9h a. m.		»	140	Worm-Muller +. Polarimetrisch O.	
6. 3. 10		»	400	Worm Müller schwach +. Polarimetrisch O.	
7. 3. 10		»	375	Worm Müller ganz schwach +. Polarim. O.	
8. 3. 10		»	335	Worm Müller +. Polarim. O.	
3. 10	7550	»	200	Worm-Muller +. Polarim. O.	
10. 3. 10		»	175	Worm-Muller +. Polar. 0,71 % = 1,24 gr	10 Tropfen Fowlersche Losung zum Futter.
11. 3. 10		»	435	Worm-Müller +. Polar. 0,12 % = 0,52 gr	desgl.
13. 3. 10	7700	»	325	Worm-Muller schwach +. Polarimetr. O.	
14. 3. 10		»	485	Worm Muller schwach +	
16. 3. 10		»	370	Worm-Muller schwach +	
19. 3. 10	7600	»	430	Worm-Muller negativ.	

II. Gelber Hund ♀ (Kontrollhund).

Datum	Gewicht	Futter	Urin			Bemerkungen
			Menge	Eiweiss	Zucker	
22. 2. 10. 6h p. m.	12160	175 gr Hundekuchen (zerstossen) 425 ccm Wasser.	200 ccm	O	O	
23. 2. 10	—	desgl.	—	—	—	
24. 2. 10	—	»	—	—	—	
25. 2. 10	—	»	—	—	—	
26. 2. 10	—	»	—	—	—	

Datum	Gewicht	Futter	Urin: Menge	Urin: Eiweiss	Urin: Zucker	Bemerkungen
27. 2. 10	—	175 gr Hundekuchen (zerstossen) 425 ccm Wasser	—	—	—	
28. 2. 10	12450	250 gr Hundekuchen 525 ccm Wasser	— katheterisiert	O	O	Injektion per os von 379 ccm Zuckerlösung (46 %) = 14 gr pro kilo = 174,3 g.
1. 3. 11h a. m.		desgl.	325	O	Worm-Müller stark positiv. Polar. 8,99 % = *29,2 gr*	
2. 3. 11h a. m.	12800	»	415	O	Worm-Müller stark positiv. Polar. 0,99 % = 4,1 gr Zucker	
3. 3. 9h a. m.		»	100	O	Worm-Müller positiv Polar. 0,04 % = 0,04 gr.	
4. 3. 9h a. m.		»	500	—	Worm-Müller pos Polar. 0,13 % = 0,65 gr.	
5. 3. 9h a. m.		»	300	—	Worm-Müller pos Polar. 0,047 % = 0,141 gr.	
6. 3. 9h a. m.		»	320	—	Worm-Müller neg.	
7. 3.		»	385	—	Worm-Müller neg. Pol. O.	
8. 3.		»	345	—	Worm-Müller stark + Polar. 0,13 % = 0,45 gr.	
9. 3.	12450	»	350	—	Worm-Müller pos. Polar. O.	
10. 3.		»	350	—	Worm-Müller pos. Polar. 0,047 % = 0,165 gr.	
11. 3.		»	—	—	Worm-Müller + Polar. O.	
13. 3.	12200	»	625	—	Worm-Müller — Polar. O.	
14. 3.		»	525	—	Worm-Müller +	
16. 3.		»	400	—	Worm-Müller —	
19. 3.	13000	»	115		Worm-Müller +	

	Zufuhr des Traubenzuckers		Ausscheidung		
	absolut	pro kilo	absolut	pro kilo	% d Zufuhr
II. Kontrollhund.	174 g	14 g	34.8 g	2.8 g	20 %
I Arsenhund.	109 g	14 g	1.76 g	0.2 g	1.6 %

Bei dem Kontrollhund ist die Zuckerausscheidung demnach 14 mal grösser als bei dem « Arsenhund ». Von vornherein lässt sich dieser Unterschied als Wirkung des Arsens erklären, denn die intraperitoneale Arseninjektion des einen Hundes ist der einzige abweichende Faktor unter den sonst ganz gleichen Bedingungen, unter denen die Tiere in Bezug auf Ernährung, Aufenthalt usw. gehalten worden sind. Wie diese Arsenwirkung zustande kommt, ob durch Steigerung im Umsatz der Kohlenhydrate, durch vermehrte Glykogenablagerung oder durch verlangsamte Resorption innerhalb der Darmwand, kurz auf welches Organ das Arsen dabei den funktionsändernden Reiz ausübt, ist zunächst nicht zu entscheiden.

Der Einwand, diese Differenz in der Ausscheidung sei ein zufälliges Zusammentreffen, könnte erhoben werden, zumal der Arsenhund eine absolut geringere Zuckermenge erhalten hat, wenn sich auch die eingeführten Mengen wie 1,6 : 1, die ausgeschiedenen wie 20 : 1 verhalten.

Der sichere Beweis, dass die Arsenverabreichung der massgebende Faktor ist, muss durch die Umkehrung des Versuchs erbracht werden. Wenn es gelingt, bei dem Hund, der 20 % der eingeführten Zuckermenge durch den Urin ausgeschieden hat, unter den gleichen Versuchsbedingungen mit der Abänderung, dass er eine Zeitlang unter Arsen gehalten wird, eine beträchtliche Abnahme der Zuckerausscheidung zu erzielen, so dürfte wohl der Einfluss des Arsens bei der Verminderung der Glykosurie sichergestellt sein.

Versuch : Die Tiere werden zuerst in vierwöchentlicher Ruhepause ausserhalb des Käfigs bei gemischter Kost (Fleisch, Knochen, Kartoffeln) gehalten ; im Käfig erhalten sie darauf ihre abgemessene Futterration 250 gr. Hundekuchen + 500 ccm Wasser pro die. Die Verabreichung des Arsens geschieht jetzt per os, indem täglich 0,5 ccm Fowlersche Lösung (= 5 mgr acid. arsenic.) ins Futter geträufelt werden, das gern gefressen wird. Hund II erhält auf diese Weise 8 × 1/2 ccm liquor Fowleri. Am 8. Tag wird die Zuckerinjektion in derselben Weise wie im vorhergehenden Versuch nach Katheterisieren und Wiegen der Tiere vorgenommen. Jeder Hund erhält 14 gr pro kilo Traubenzucker in 46 % iger Lösung, und zwar Hund II (Arsenhund) bei einem Gewicht von 13000 gr. 305 ccm Zuckerlosung, Hund I (Kontrollhund) bei einem Gewicht von 8050 gr

245 ccm. In den nächsten 24 Stunden werden von dem ***Arsenhund minimale, nur qualitativ nachweisbare Traubenzuckermengen ausgeschieden***, und ebenso in den nächsten Tagen, während der das Tier weiter unter Arsen gehalten wird ; vom 3. Tag an ist selbst die qualitative Reaktion negativ.

Der *Kontrollhund* dagegen scheidet einen ***stark zuckerhaltigen Urin*** aus von *18.40* %. worauf die Glykosurie sehr schnell abnimmt und vom 3. Tag an ganz verschwindet. Stellen wir den Versuch tabellarisch zusammen, so ergibt sich folgende Tabelle :

Gelber Hund ♀ (Arsenhund)

Datum	Gewicht	Futter	Urin		Zucker		Bemerkungen
			Menge	Eiweiss	Qualitativ	Quantitat	
21 4	13 100	250 g. Hundekuchen 500 gr. Wasser	— —	0	0	— —	1/2 ccm Liquor Fowleri ins Futter, morgens 10h
22. 4.	—	desgl.	—			—	desgl.
23. 4.	—	»	—			—	»
24. 4.	—	»	—			—	»
25. 4.	—	»	—			—	»
26. 4.	—	»	—			—	»
27. 4.	—	»	—	0	0	—	»
28. 4 4h p. m.	13 000	»	wird katheterisiert	0	0	—	Injektion per os von 395 ccm = 182 g Zuckerlosung (46 %) = 14 gr pro kilo, danach Futter mit 1/2 ccm Fowlersche Lösung.
29. 4 8h a. m.	12 250	»	220	0	schwach positiv	– 0 1 (?)	1/2 ccm Fowlersche Losung zum Futter
4h p. m		»	140		schwach positiv	0	desgl
30. 4		»	275		schwach positiv	0	»
1. 5.		»			0	0	»
2. 5.		»			0	0	»
3. 5.		»			0	0	»
4. 5.		»			0	0	»
6. 5.		»			0	0	

Weisser Hund ♀ (Kontrollhund)

Datum	Gewicht	Futter	Urin				Bemerkungen
			Menge	Albumen	Saccharum		
21 4	8 300	250 gr Hundekuchen 500 gr Wasser	—	O	O	—	—
27 4.	—	desgl.	—	O	O	—	in der Zwischenzeit dasselbe Futter.
28 4. 4^h p.m.	8 050	„	katheterisiert	O	O	—	Injektion per os von 245 ccm = 112.7 g. Zuckerlosung (46 %) = 14 gr pro kilo.
29 4 8^h a m.	7 600	„	300	O	stark positiv	18,46 % = 55,38 gr Zucker	
4^h p.m			75	O	schwach positiv	O	
30 4	7 550		75	O	sehr schwach positiv	O	frisst nicht
2. 5.					O	O	frisst wieder
3. 5.					O	O	
4. 5.					O	O	
5. 5.					O	O	

Ein Vergleich der Zuckerausscheidung mit der Zuckerzufuhr ergibt in diesem Falle :

	Zufuhr		Ausscheidung		
	absolut	pro kilo	absolut	pro kilo	% der Zufuhr
Kontrollhund I.	112,7 g	14 g	55 40	7 26	48.3
Arsenhund II.	181.7 g	14 g	—	—	—

also auch hier deutlich hervortretend die grosse Differenz in der Zuckerausscheidung des unter Arsen gehaltenen und des normalen Tieres.

Stellen wir noch einmal die Resultate des 1. Versuches und seiner Umkehrung einander gegenüber :

	Hund I (Weiss)		Hund II (Gelb)	
Eingeführte Zuckermenge:	mit Arsen	ohne Arsen	mit Arsen	ohne Arsen
pro kilo	14 g	14	14	14
absolut	109 g	112.7 g	181.7	174 g
Ausgeschiedene Zuckermenge				
pro kilo	0,20 g	7,28	—	2.8 g
absolut	1.76 g	55.4	—	34 8 g
°/₀ der Zufuhr	1,6 °/₀	48,3 °/₀	–	20 °/₀

Aus dieser Tabelle geht zweierlei mit Deutlichkeit hervor. Erstens lassen sich zwei verschiedene Individuen hinsichtlich der Grösse der Zuckerausscheidung nach relativ gleicher Zuckereinfuhr garnicht miteinander vergleichen ; denn die Toleranz gegen übermässige Zuckergaben und die Mengen, die nach Ueberschreitung dieser Toleranzgrenze ausgeschieden werden, sind offenbar individuell sehr verschieden. In unserem Fall scheidet unter genau den gleichen Versuchsbedingungen das kleinere Tier (I), das also die absolut kleinere Zuckermenge bekommen hat, fast 50 °/₀ der Zufuhr wieder aus, das grössere (II) nur 20 °/₀ der absolut grösseren Zufuhr. Dagegen sind zweitens die Differenzen in der Ausscheidung bei demselben Individuum unter Arsenwirkung und ohne diese so auffallend, dass sie nur durch den Einfluss des Arsens auf die alimentäre Glykosurie, im Sinne einer Verminderung bis zur vollständigen Unterdrückung, wie bei Hund II, erklärt werden können. Beide Tiere scheiden, nachdem sie ungefähr 8 Tage unter Arsen in therapeutischen Dosen gestanden haben, nur minimale Zuckermengen aus, während sie ohne diese Arsenmedikation bei der gleichen Zuckerzufuhr bis 30 mal soviel ausgeschieden haben.

Diese an 2 Tieren nachgewiesene Verminderung der alimentären Glykosurie, wenn der Organismus unter Arsen gehalten worden ist, sollte nun an weiteren Individuen geprüft werden :

Versuch : Zwei neue Hunde werden ebenso behandelt wie oben geschildert, erhalten im Käfig die gleiche Kost (Hundekuchen), der eine

bekommt täglich 1/2 ccm Fowlersche Lösung ins Futter 7 Tage lang, darauf wird beiden mit der Schlundsonde in 45,5 % iger Lösung 14 gr Traubenzucker pro kilo eingeführt. Leider gelingt es nicht, zu einem positiven Resultat zu kommen, da der unter Arsen stehende Hund die Zuckermengen das erste Mal mit einem diarrhoischen Stuhl entleert und bei der Wiederholung des Versuchs bald nach der Zuckerinjektion erbricht ; der Kontrollhund scheidet dagegen trotz der Einfuhr von 151,76 gr Traubenzucker mit dem Urin überhaupt keinen Zucker aus ; mit 14 gr pro kilo ist für ihn also offenbar die Assimilationsgrenze noch nicht erreicht.

Aus dem Versuch geht von neuem hervor, dass die Toleranz für Traubenzucker, per os eingeführt, individuell sehr verschieden ist. Im vorhergehenden Versuch beantworteten beide Hunde die gleiche Zuckereinfuhr mit einer starken Glykosurie, 20 u. 50 % der Zufuhr, während dieses Tier die Fähigkeit zeigt, solche Zuckermengen zu assimilieren, sodass es nicht zur Hyperglykämie und sekundären Glykosurie kommen kann.

In einer dritten *Versuchsserie* wird zunächst für beide Hunde, die frisch in den Käfig eingesetzt und dann erst 8 Tage unter gleichem Futter (250 gr Hundekuchen, 500 gr Wasser) gehalten werden, die Assimilationsgrenze für Traubenzucker bestimmt. Bei einer Zufuhr von 15 gr pro kilo erfolgt noch keine Glykosurie, bei 17 gr scheiden beide Hunde Traubenzucker in zwar geringen, aber messbaren Mengen aus, sodass mit 17 gr die Toleranzgrenze gerade überschritten ist.

Aus einer Zusammenstellung der ausgeschiedenen Mengen :

	Gewicht	Zuckerzufuhr	Ausscheidung		
			absolut	% d. Zufuhr	pro kilo
Hund V. :	9700	in 370 ccm 165 gr	1.63	0.99	0.16
Hund VI. :	7400	in 288 ccm 126 gr	1.46	1.16	0.18

geht hervor, dass die Toleranz von Hund VI die geringere ist, denn seine Zuckerausscheidung ist zwar nicht absolut die grösste entsprechend der geringeren Zufuhr, aber pro kilo Körpergewicht und in % der Zufuhr berechnet, übertrifft sie die von Hund V. Ersterer erhält Arsen ; nach 10 maliger intraperitonealer Injektion von 0,7 ccm Fowlerscher Lösung Wiederholung der Zuckerzufuhr ; kein Resultat , da das Tier grosse Mengen erbricht. Es wird weiter unter derselben Arsendosis 8 Tage lang gehalten ; darauf Einführung von 20 gr Traubenzucker pro kilo in 57,2 % iger Lösung mit der Schlundsonde, im ganzen in 259 ccm 148 gr. Diese beträchtliche Ueberschreitung seiner zwischen 15 und 17 gr pro kilo gelegenen Assimilationsgrenze beantwortet der Hund mit einer nicht unbedeutenden Glykosurie, die mit 16,77 gr Zucker 11,3 % der Zufuhr und pro kilo Körpergewicht berechnet 2,15 gr beträgt.

Dieses Resultat könnte zunächst gegen die von uns angenommene Wirkung des Arsens, sprechen. Immerhin ist zu bedenken, dass die Toleranzgrenze erheblich überschritten ist, und ein Vergleich mit den von Hund I und II (1. Versuchsreihe) ausgeschiedenen Mengen lehrt folgendes :

	Gewicht	Zufuhr		Ausscheidung		
		absolut	pro kilo	absolut	°/₀ d. Zufuhr	pro kilo
Hund I	8050	112.7 g	14 g	55.4 g	48.3 °/₀	6.9 ohne Arsen
Hund II.	12450	174	14	34.8	20 °/₀	2.8 ohne Arsen
Hund VI.	7400	148	20	*16.77*	*11.3 °/₀*	*2.2 mit Arsen*

Wenn ein solcher Vergleich auch nur einen bedingten Wert hat wegen des individuell sehr verschiedenen Verhaltens gegenüber der per os zugeführten Traubenzuckermenge, so ist doch auffallend, dass der Arsenhund, der pro kilo die grösste Menge bekommen hat und mit seiner absoluten Menge zwischen den beiden anderen steht, absolut wie in °/₀ der Zufuhr und pro kilo Körpergewicht die geringsten Mengen ausgeschieden hat. Leider misslingt der Versuch, mit der Dosis Traubenzucker herunterzugehen, da der Hund bei Einfuhr von 19 gr pro kilo beträchtliche Mengen erbricht. Der Kontrollhund V erhält eine zweite Zuckerinjektion von 17.4 pro kilo und reagiert entsprechend der vermehrten Zufuhr über die Toleranzgrenze hinaus mit einer vermehrten Glykosurie von 3,13 gr Traubenzucker.

Eine Gegenüberstellung der Resultate beider Versuche bei Hund V ergibt :

Vers.	Einfuhr		Ausscheidung		
	pro kilo	Absolute Menge	Absolute Menge	pro kilo	°/₀ d. Zufuhr
1)	17	105	1.63	0.16	0.90 °/₀
2)	17.4	171.0	3.13	0.32	1.82 °/₀

d. h. wird die Assimilationsgrenze überschritten, so wird nicht die über sie hinausgehende Menge auch wieder ausgeschieden, sondern die Glykosurie bleibt beträchtlich hinter diesem Plus zurück. Es nimmt aber relativ die Ausscheidung schneller zu als die Zufuhr, denn die pro kilo eingeführten Mengen von 17,4 und 17 verhalten

sich wie 1,02 : 1, die pro kilo ausgeschiedenen von 0,22 und 0,16 wie 2 : 1. Ob diese Differenz grösser wird, je mehr man mit der Dosis über die Toleranzgrenze hinausgeht, konnte leider nicht entschieden werden, da bei Zufuhr von 19 gr pro kilo der Versuch infolge Erbrechens misslang.

Zur Vermeidung der bei der Zufuhr per os sich einstellenden Schwierigkeiten wird bei diesen beiden im Versuch befindlichen Hunden (V und VI) der Versuch gemacht, durch intraperitoneale Traubenzuckerinjektion Glykosurie zu erzeugen.

Hund VI, der jetzt einen Monat lang täglich 0,7 ccm Fowlersche Lösung intraperitoneal bekommen hat, erhält 88 ccm einer 55,7 % igen Traubenzuckerlösung (= 49,02 gr) und Hund V 112 ccm derselben Lösung (= 62,38 gr) intraperitoneal injiziert, d. h. pro kilo Körpergewicht erhält jeder 6,16 gr. Traubenzucker. Der Kontrollhund scheidet mit dem Urin 3,35 gr wieder aus = 5,37 % der Zufuhr. Der Arsenhund geht leider in der Nacht nach der Injektion ein; bei der Sektion finden sich in der Bauchhöhle ungefähr 250 ccm 0,56 % iger Zuckerlösung mit einem Gehalt von 1,7 gr Traubenzucker d. h. von der injizierten Menge sind nur 2,85 % unresorbiert geblieben; der Rest ist vom Körper aufgenommen worden, von dem resorbierten Anteil ist ein Quantum wieder mit dem Urin ausgeschieden worden, das nur 0,7 gr = 1,4 % der eingeführten Menge beträgt. Die Grösse der Glykosurie differiert bei den beiden Hunden um mehr als das dreifache, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass der Arsenhund schon vor Ablauf von 24 Stunden gestorben ist. Immerhin ist die Menge des ausgeschiedenen Urins eine so erhebliche, dass mit einiger Vorsicht auch das Resultat dieses Versuchs für den Einfluss des Arsens auf die Glykosurie im Sinne einer Verminderung d.h. einer gesteigerten Toleranz des Organismus gegen Traubenzuckerzufuhr zu verwerten ist. Dabei ist ein Faktor, der jedenfalls die Assimilationsgrenze mitbestimmt, bei dieser Versuchsanordnung ganz ausgeschaltet, nämlich die Resorptionsfähigkeit der Darmwand. Dadurch wird natürlich die Toleranzgrenze herabgesetzt, sodass sie schon bei einer Zufuhr von 6,15 pro kilo überschritten wird und demnach Hund V mit einer Glykosurie von 0,33 gr pro kilo., Hund VI von 0,09 gr pro kilo auf diese Zufuhr reagiert.

Vergleichen wir die nach Fütterung ausgeschiedenen Mengen mit diesen nach intraperitonealer Zufuhr ausgeschiedenen, so sehen wir:

	Zufuhr per os	Ausscheidung	Zufuhr intraper.	Ausscheidung
Hund V	17 gr. pro kilo	0,16 gr. pro kilo	6,15 gr. pro kilo	0,33 gr. pro kilo
	ohne Arsen.		*nach Arsen*	
Hund VI	17 gr. pro kilo	0,18 gr. pro kilo	6,15 gr. pro kilo	0,09 gr. pro kilo

d. h. bei der für die Entstehung der Hyperglykämie günstigeren intraperitonealen Zuckerzufuhr scheidet Hund V pro kilo noch einmal so viel Zucker aus wie bei der Darreichung per os. Hund VI dagegen unter Arsenwirkung nur die Hälfte der nach Zufuhr per os — ohne Arsenwirkung — ausge-

schiedenen Menge. Auch diese Zahlen sprechen für eine Wirkung des Arsens auf die Glykosurie, wenn sie auch unter Berücksichtigung obigen Einwands nicht absolut beweisend sein können.

1) Vorversuch zur Festsetzung der Toleranzgrenze.

a) V. **Schwarzer Hund ♂ (Kontrollhund)** — VI. **Brauner Hund ♂ (Arsenhund)**

Datum	Gewicht	Urin		Bemerkungen	Gewicht	Urin		Bemerkungen
		Eiweiss	Zucker			Eiweiss	Zucker	
7. 7. 10	10000	A)		Eingesetzt in den Käfig. Futter pro Tag : 250 gr Hundekuchen, 500 gr Wasser	8250			Eingesetzt in den Käfig. Futter pro Tag: 250 gr Hundekuchen. 500 gr Wasser
13 7. 10h p. m		O	O	Injektion per os von 314 ccm Zuckerlösung 40,5 % = 12,5 gr pro kilo		O	O	Injektion von 246 ccm derselben Zuckerlösung = 12.5 gr pro kilo Hund hat nach der Zuckerinjektion gebrochen.
14 7 10h p. m.	10200				8000			
5h p m.		O B)	Worm-Müller schwach positiv Polarimetrisch + 0,1				Worm-Müller stark positiv, Urin enthält Erbrochenes	
20. 7 6h p. m.	9400	O	O	Am 19. VII. gehungert bekommt jetzt Ration Hundekuchen + 306 ccm Zuckerlösung (46 %) = 15 gr Zucker pro kilo	7350	O	O	Am 19. VII. gehungert, bekommt jetzt Ration Hundekuchen mit 240 ccm derselben Zuckerlösung (= 15 gr Zucker pro kilo)
21. 7. 6h p m.		O C)	O Worm-Müller negativ			O	O Worm-Müller negativ	
24. 7. 5h p. m.	9400	O	O	Injektion von 370 ccm Zuckerlösung per os (43,8 % = 17 gr Zucker pro kilo	7420	O	O	Injektion von 288 ccm Zuckerlösung per os 43.8 % = 17 gr Zucker pro kilo)
28 7. 4h p m.	10030	O	Worm-Müller + Polarimetrisch 0,05 % = 0,23 gr Zucker in 460 ccm Urin		7895	O	Worm-Müller + Polarimetrisch 0,1 % = 0,46 gr in 460 ccm Urin	

Datum	Gewicht	Urin		Bemerkungen	Gewicht	Urin		Bemerkungen
		Eiweiss	Zucker			Eiweiss	Zucker	
29. 7			Worm-Müller + Polarimetrisch 0,4 % = 1.4 gr. Zucker in 350 ccm Urin				Worm-Müller + Polarimetrisch 0,25 % = 1 gr. Zucker in 400 ccm.	
30. 7.			Worm-Müller schwach + Pol. O.				Worm-Müller schwach +	

2) **Versuch**

Datum	Gewicht	Eiweiss	Zucker	Bemerkungen	Gewicht	Eiweiss	Zucker	Bemerkungen
3. 8.			Worm-Müller - Polarimetrisch nicht messbar				Worm-Müller + Polarimetrisch O	Intraperitoneale Injektion von 0,7 ccm Liq. Fowleri
4. 8			desgl.				desgl.	desgl.
5. 8	9460		»		7630		»	»
6. 8.			»				Worm-Müller negativ	»
7. 8.								»
8. 8.	10050		—		7885			»
9. 8			Worm-Müller schwach positiv		7630		Worm-Müller schwach positiv	»
10. 8.	9860		—		7400			»
11. 8.	9750		Worm-Müller negativ		7440		Worm-Müller negativ	»
12. 8.	8740			bekommt keinen Zucker	7430			Injektion per os von 260 ccm Zuckerlösung (57,2 % = 20 gr Zucker pro kilo) Erbricht danach grosse Mengen 0,7 gr As_2O_3 intraperitoneal
13. 8.			Worm-Müller negativ				Worm-Müller ganz schwach positiv	
15-20. 8.								0,7 gr As_2O_3 intraperitoneal
20. 8	9845		Worm-Müller schwach positiv	1 h. Injektion per os von 300 ccm Zuckerlösung (57,2 % = 17.4 gr pro kilo) = 171,6 gr. i. g	7415		O	12 h. Injektion von 259 ccm. derselben Zuckerlösung = 20 gr Zucker pro kilo = 148,3 gr.

Datum	Gewicht	Urin: Eiweiss	Urin: Zucker	Bemerkungen	Gewicht	Urin: Eiweiss	Urin: Zucker	Bemerkungen
21. 8			Worm-Müller + Polar. 2,41 % = 3.13 gr Zucker in 130 ccm Urin				Worm-Müller positiv Polar. 8,6 % = 16,77 gr Zucker in 195 ccm Urin	
23. 8	10115		Worm-Müller negativ		7800		Worm-Müller negativ	
26. 8	10600		Worm Müller schwach positiv		8200			Intraperitoneale Injektion von 0,7 ccm As_3O_3 pro die.
31. 8	10150	—	Worm-Müller schwach positiv	Injektion von 337 ccm der 57,2 % Zuckerlösung = 19 gr Zucker pro kilo Erbricht nach der Eingabe des Zuckers ungefähr 80 ccm	7680	—		Injektion per os von 255 ccm der 57.2 % Zuckerlösung = 19 gr Zucker pro kilo. Erbricht 350 ccm. mit 56 gr Zucker.
1. 11	10050	—	Worm-Müller positiv. Polar. O		7700	—	Worm-Müller negativ	
2. 11.					8180			0.7 ccm As_2O_3 intraperitoneal pro die.
6. 11. 10h a. m.	10130		Worm-Müller negativ	Intraperitoneale Injektion von 112 ccm d. 55,7 % Traubenzuckerlösung (= 62,38 gr Zucker)	7950		Worm-Müller negativ	Intraperitoneale Injektion von 88 ccm d. 55,7 % Zuckerlösung (= 49,02 gr. Zucker).
7. 11. 11h a. m.			Worm-Müller + Polar. 0,89 % Zucker = 3,05 gr Zucker in 350 ccm Urin					Exitus in der Nacht Sektion: Gastritis. Intestinitis. Nephritis haemorrhagica. Beginnende Peritonitis (Fibrinauflagerung auf d. Leber) In den Bauchhöhle 250 ccm Flüssigkeit 0,50 % = 1,4 gr Zucker. Urin: 250 ccm von 0,28 % Zucker = 0,7 gr
8. 11.			Worm-Müller + Polar. 0,12 % = 0.3 gr. Zukker in 250 ccm Urin					
9. 11.			Worm-Müller negativ					

Bei einer weiteren Versuchsreihe sollten die technischen Hindernisse, die sich bei der Erzeugung der alimentären Glykosurie herausgestellt hatten, in folgender Weise umgangen werden:

Versuch: Nach der üblichen Vorperiode im Käfig unter derselben Kost (250 gr Hundekuchen mit 250 ccm Wasser), wobei sich der Urin zucker- und eiweissfrei zeigt, erhalten die Hunde nach Wiegen und Kathe-

terisieren eine subkutane Morphiuminjektion von 0,5 ctgr. pro kilo (2 %/0 Lösung), worauf nach einmaligem Erbrechen Beruhigung eintritt und weiteres Erbrechen verhindert wird, [L. DE BUSSCHER [1]], auch wenn Erbrechen erregende Agentien in den Magen gebracht werden. Nach 5 Minuten wird die Zuckerlösung mit Schlundsonde in den Magen eingeführt. Urinuntersuchung in den nächsten Tagen und Stunden in der üblichen Weise.

Da aber das Morphium allein auch Glykosurie hervorrufen kann, so wird zunächst, damit dieser Faktor in Abrechnung gebracht werden kann, die Grösse dieser Morphiumglykosurie allein an beiden Hunden bestimmt, wobei sich ergibt, dass Hund VII überhaupt keine Glykosurie zeigt. Hund VIII dagegen 1,275 gr Zucker ausscheidet (= 0,13 gr pro kilo). Die Arsenapplikation erfolgt diesmal per os in Gelatinekapseln (0,005 Acid. arsenic. + 0,3 Sacch. alb.), von denen täglich eine vor dem Futter dem Hund direkt in den Pharynx gesteckt wird. Hund VII erhält 14. Hund VIII bei der Umkehrung des Versuchs 20 × 1 Arsenkapsel, worauf die Zuckerzufuhr in der angegebenen Weise erfolgt.

Die folgende Tabelle enthält eine Uebersicht über den Vorversuch zur Bestimmung der Grösse der alimentären und der Morphiumglykosurie und über den eigentlichen Versuch und seine Umkehrung:

a) Vorversuch zur Bestimmung der Grösse der Glykosurie

Datum	Futter	1) Schwarz-weisser Hund ♂ VII			2) Braun-weisser Hund ♂ VIII		
		Gewicht	Urin	Bemerkungen	Gewicht	Urin	Bemerkungen
12. I. 11	250 gr. Hundekuchen 250 gr Wasser pro die.	7050 gr.			9250		
14. I. 11.			Kein Zucker Kein Eiweiss.				
15. I. 11						Eiweiss O Zucker O	
16. I. 11						desgl.	
17. I. 11			Zucker O Eiweiss O			»	
18. I. 11.		6780	Kein Zucker Kein Eiweiss	Subkutane Injektion von 3,5 ctgr Morph. hydrochlor. (1,2 cgr pro kilo). Injektion per os von 102 gr Zucker (= 15 gr pro kilo)	8900	Katheterisiert Zucker O Eiweiss O	Subkutane Injektion von 4,5 cgr. Morph. hydrochlor. Injektion per os von 133,5 gr Zucker (= 15 gr pro kilo)

(1) Arch. internat. de Pharmacodynam. et Thérap. X, 415, 1902.

Datum	Futter	1) Schwarz-weisser Hund ♂ VII			2) Braun-weisser Hund ♂ VIII		
		Gewicht	Urin	Bemerkungen	Gewicht	Urin	Bemerkungen
19 I 11		6900	140 ccm. Worm-Müller stark positiv. Polarimetrisch 5,2 °/o	Ausgeschieden 7,28 gr Zucker	9050	Katheterisiert 250 ccm. Worm-Müller stark positiv. Polarimetrisch : 6,3 °/o	Ausgeschieden 15.75 gr Zucker
20 I 11.			100 ccm. Worm-Müller positiv. Polarimetrisch 2,25 °/o	Ausgeschieden 2,25 gr Zucker		75 ccm. Worm-Müller positiv. Polar. 0,4 °/	Ausgeschieden 0,3 gr Zucker
21 I 11.			—			Worm-Müller ganz schwach + Polarimet. O	
22. I 11.			Worm-Müller schwach + Polarimetr. O.			desgl.	
24 I. 11.			Kein Zucker.			Kein Zucker	

b) Bestimmung der Grösse der Morphium-Glykosurie :

26. I. 11.	250 gr. Hunde-kuchen 250 gr Wasser pro die	7400	Katheterisiert kein Eiweiss kein Zucker	Subkutane Injek-tion von 3,5 cgr Morph. hydroch	9400	Katheterisiert. kein Eiweiss kein Zucker	Subkutane Injek-tion von 4,5 cgr Morph. hydroch
27. I 11.		7700	115 ccm kath. Worm-Müller negativ. Polarimet O.		9600	50 ccm kathet. Worm-Müller positiv. Polar. 0,1 °/o	
28 I. 11.			desgl.			350 ccm. Worm-Müller positiv. Polar. 0.35 °/o	Ausgeschieden 1.275 gr Zucker
30. I. 11.			»			225 ccm Worm-Müller schwach + Polarimet. O	

c) Versuch

Datum	Futter	1) Schwarz-weisser Hund ♂ VII			2) Braun-weisser Hund ♂ VIII		
		Gewicht	Urin	Bemerkungen	Gewicht	Urin	Bemerkungen
31. 1. 1911.	250 gr. Hundekuchen 250 gr. Wasser pro die	7050	Eiweiss } Zucker } frei.	tgl. 0,005 Acid. arsenic. in Gelatinekapsel bis zum. 16/11 incl.	9450	O. B.	
3. 2. 11.			O. B.			O. B.	
10. 2. 11.		8350			9100		
13. 2. 11.			O. B.			O. B.	
16. 2. 11.			O. B.			O. B.	
17. 2.		8300	Katheterisiert. O. B.	Subkutane Injektion von 4 cgr Morph. hydrochlor. Injektion per os von 124,5 gr Zucker (= 15 gr pro kilo).	9500	Katheterisiert O. B.	Subkutane Injektion von 4,75 cgr Morph. hydrochlor Injektion per os von 142.5 gr Zucker (= 15 gr pro kilo.)
18. 2.		8330	Katheterisiert. 150 ccm Worm-Müller positiv. Polarimetrisch 1,14 %.		9550	Katheterisiert 250 ccm Worm-Müller positiv. Polarim. 4,9 %.	
19. 2.			—			—	
20. 2.			300 ccm Worm-Müller schwach pos. Polarimet. O.			300 ccm Worm-Müller positiv. Polar. 0,97 %	
21. 2.						175 ccm Worm-Muller schwach + Polarimet O.	
22. 2.			180 ccm. Worm-Müller schwach pos. Polarimet O.			175 ccm Worm Müller schwach + Polarimet. O.	
23. 2.			Worm-Muller ganz schwach positiv Polarimet. O.			Worm-Müller ganz schwach positiv. Polarimet. O.	
25. 2.			O. B.			O. B.	
26. 2.			O. B			O. B.	
28. 2.			O. B.			O. B.	
1. 3.			O. B.			O. B.	

d) Umkehrung

Datum	Futter	1) Schwarz-weisser Hund ♂ VII			2) Braun-weisser Hund ♂ VIII		
		Gewicht	Urin	Bemerkungen	Gewicht	Urin	Bemerkungen
2. 3.	250 gr Hunde-kuchen 250 gr. Wasser pro die		O. B.			O. B.	0,005 Acid. arsen. tgl. per os in Gelatinekapsel bis zum 21. 3 incl.
13. 3.			O. B.			O. B.	
19. 3.			O. B.			O. B.	
21. 3.			O. B.			O. B.	
22. 3.		8700	O. B. katheterisiert.	Subkutane Injektion von 4,25 cgr Morph. hydrochlor. Injektion per os von 122 gr Zucker = 14 gr pro kilo.	9050	O. B. katheterisiert.	Subkutane Injektion von 4,5 cgr Morph. hydrochlor. Injektion per os von 127 gr Zucker = 14 gr pro kilo.
23. 3.		8900	360 ccm kath. Worm-Müller positiv. Polar. 1,75 %	Ausgeschieden 6,3 gr Zucker.	9100	165 ccm kath. Worm-Müller positiv. Polarim. 5,4 %	
24. 3.			—			150 ccm Worm-Müller positiv. Polar. 0,3 %	Ausgeschieden 10,05 gr Zucker
25. 3.			50 ccm O. B.			125 ccm Worm-Müller + Polar. 0,2 %	
27. 3.			O. B.			415 ccm Worm-Müller + Polar. 0,1 %	
28. 3.			O. B.			O. B.	

Betrachten wir zunächst die Versuche die an Hund VIII angestellt wurden so ist zu berücksichtigen. dass dieses Tier auf die Morphiuminjektion mit einer Glykosurie von 1.275 g = 0.13 g pro kg Körpergewicht reagiert. Wenn es auch nicht wahrscheinlich ist, dass diese Reaktion auf gleich grosse Dosen Morphium eine gleichmässige ist, so müssen bei der Berechnung der alimentär erzeugten Glykosurie diese Zuckermengen in Abzug gebracht werden. Der Versuch gestaltet sich tabellarisch in folgender Weise :

	I Ohne Arsen	II Ohne Arsen	III **Mit** Arsen
Zuckerzufuhr			
Absolute Menge	133.5	142.5	127
pro kilo	15	15	14
Zuckerausscheidung			
Absolute Menge	14,88	13,92	8.87
pro kilo	1,65	1.46	0,97
% der Zufuhr	11,14 %	9 77 %	6,98 %

Es zeigt sich eine deutliche Differenz in der Menge des ausgeschiedenen Traubenzuckers zu Gunsten der 3. Periode. in der das Tier unter Arsenwirkung stand. Zwar ist die Einfuhr etwas kleiner als in den beiden Normalperioden. aber das Verhältnis der Zahlen der Normalperioden zu der Arsenperiode bezüglich der Ein- und Ausfuhr spricht doch für eine Steigerung der Toleranzgrenze unter der Einwirkung des Arsens.

Beweisender ist das Ergebnis des an Hund VII angestellten Versuches :

	I Ohne Arsen	II Mit Arsen	III Ohne Arsen
Zuckerzufuhr :			
Absolute Menge	102 gr.	124.5 gr.	122
pro kilo	15	15	14
Zuckerausscheidung :			
absolute Menge	9.55	1.71	6.3
pro kilo	1.37	0.2	0.7
% der Zufuhr	9.3 %	1.36 %	5.2 %

Bei einem Vergleich der Perioden I und II ergibt sich, dass das Versuchstier in Periode III absolut zwar grössere Zuckermengen, als in Periode I, relativ aber auf kg Köpergewicht berechnet, weniger erhalten hat, da sein Gewicht im Laufe von 2 Monaten von 6800 auf 8700 gr gestiegen ist. Infolge der relativ geringeren Zuckerzufuhr ist auch die Ausscheidung eine kleinere. In der II. Periode erhält das Tier absolut grössere Zuckermengen als in Periode I und relativ auch grössere Quantitäten als in Periode III, — die absoluten Werte sind annähernd gleich — trotzdessen ist die Ausscheidung in der II. Periode unter der Wirkung des Arsens wesentlich kleiner als in den beiden Normalperioden.

Die vermehrte Glykosurie in Periode III nach dem Aussetzen der Arsendosen erreicht zwar nicht die Höhe der I. Periode, aber einmal sind eben die relativen Zuckermengen der Einfuhr geringer und dann könnte man daran denken, dieses Minus gegenüber I auf den Einfluss des im Organismus sich noch geltend machenden Arsens zurückzuführen. Das Facit der an Hund VII angestellten Versuche ist demnach, — dass er *auf Arsenzufuhr bei alimentärer Glykosurie mit Verminderung derselben reagiert.*

Es war interessant, zu versuchen, ob sich mit *Salvarsan* ähnliche Ergebnisse erzielen liessen wie bei Anwendung des Acidum arsenicosum. Zu diesem Zweck wurden Hund IX und X eingestellt. Das Salvarsan wurde den Tieren intravenös verabfolgt. Das Uebrige ist aus der Tabelle ersichtlich.

	Hund IX ♂			Hund X ♀		
Datum	Gewicht	Urin	Bemerkungen	Gewicht	Urin	Bemerkungen
2. 8.	9300		Eingesetzt in den Käfig	6900		Eingesetzt in den Käfig
4. 8. 10h	9080	Kein Eiweiss Kein Zucker	Hat schlecht gefressen	6560	Kein Eiweiss Kein Zucker	Schlecht gefressen
12h			Subkutan 2,27 ccm 4 %iger Morphiumlösung (90,80 mgr, 1 cgr pro kilo) Danach 15 gr Traubenzucker pro kilo per os = 136 gr (278 ccm d. 49 % Lösung).			Subkutan 1 cgr Morphium pro kilo = 1,66 ccm der 4 %igen Lösung (66,5 mgr Morphium) Danach 15 gr pro kilo Traubenzucker per os (90,75 gr = 202 ccm der 49 %igen Lösung)

	Hund IX ♂			Hund X ♀		
Datum	Gewicht	Urin	Bemerkungen	Gewicht	Urin	Bemerkungen
5. 8.	8780	240 ccm Albumen Sacch + 6,82 $^0/_0$ = 16,37 gr		6600	136 ccm. Alb. — Sacch. + 5,92 $^0/_0$ = 8,05 gr	
7. 8.	8350	280 ccm Worm-Müller + Polarimetr. O		6340	128 ccm Worm-Müller + Polarimet. O	
8. 8.	8490	O. B.		6350	O. B.	
9. 8.	8980	500 ccm	15 mgr Salvarsan pro kilo = 134,7 mgr (44,9 ccm d. 0,3 $^0/_0$ Lösung)	7000	400 ccm	15 mgr Salvarsan pro kilo Tier = 105 mgr = 35 ccm d. 0,3 $^0/_0$ igen Lösung
10. 8.	9600	250 ccm Worm-Müller schwach +		7150	728 ccm Alb — Zucker —	
11. 8.	9250	800 ccm Worm-Müller —		6800	780 ccm Alb — Zucker —	
12. 8.	9010	572 ccm Worm-Müller schwach +		6850	602 ccm Alb — Worm-Müller schwach +	
13. 8.	9075	602 ccm Worm-Müller schwach +		6940	800 Alb + Worm-Müller negativ	
14. 8.	8600	650 ccm Alb + Worm-Müller schwach + 0,19 $^0/_0$ = 1,24 gr	Erhält 10 mgr Salvars. pro kilo = 86 mgr = 28,6 ccm d. 0,3 $^0/_0$ Lösung	6600	800 ccm Alb + Worm-Müller + 0,47 $^0/_0$ = 2,78 gr	Erhält 10 mgr Salvarsan pro kilo = 66 mgr in toto 22 ccm der 0,3 $^0/_0$ Lösung
15. 8.	8700	295 ccm Urin Alb. — Worm-Müller —	5h 30' 5 mgr Morphium pro kilo = 43,5 mgr 1,1 ccm der 4 $^0/_0$ ig Lösung 5' später 15 gr Zucker pro kilo = 130,5 gr Traubenzucker = 261 ccm d. 50 $^0/_0$ ig Lösung	6630	405 ccm Katheterisiert Alb — Worm-Müller schwach + Polarim. O	5h p. m. 5 mgr Morphium = 33,15 mgr in toto = 0,82 ccm der 4 $^0/_0$ ig. Lösung 5' später 15 gr. Zucker pro kilo = 99,45 gr i. t. = 199 ccm der 50 $^0/_0$ ig. Lösung
16. 8.	9180	475 ccm Worm-Müller + 3,08 $^0/_0$ 14,63 gr Traubenz.		6930	385 ccm Worm-Müller + Polar. 1,85 $^0/_0$ = 7,12 gr	
18. 8.	8980	380 ccm Worm-Müller + 0,57 $^0/_0$ 2,16 gr		6750	525 ccm Alb. — Worm-Müller + 0,19 $^0/_0$ = 1,0 gr Zucker	

Datum	Gewicht	Futter	Urin: Menge	Urin: Eiweiss	Urin: Zucker	Bemerkungen
27. 2. 10	—	175 gr Hundekuchen (zerstossen) 425 ccm Wasser	—	—	—	
28. 2. 10	12450	250 gr Hundekuchen 525 ccm Wasser	— katheterisiert	O	O	Injektion per os von 379 ccm Zuckerlösung (46 %) = 14 gr pro kilo = 174,3 g.
1. 3. 11h a. m.		desgl.	325	O	Worm-Müller stark positiv. Polar 8,99 % = *29,2 gr*	
2. 3. 11h a. m.	12800	»	415	O	Worm-Müller stark positiv. Polar. 0,99 % = 4,1 gr Zucker	
3. 3. 9h a. m.		»	100	O	Worm-Müller positiv Polar. 0,04 % = 0,04 gr.	
4. 3. 9h a. m.		»	500	—	Worm-Muller pos Polar. 0.13 % = 0,65 gr.	
5. 3. 9h a. m.		»	300	—	Worm-Muller pos Polar. 0,047 % = 0,141 gr.	
6. 3. 9h a. m.		»	520	—	Worm-Müller neg.	
7. 3.		»	385	—	Worm-Müller neg. Pol O.	
8. 3.		»	345	—	Worm-Muller stark + Polar. 0,13 % = 0,45 gr.	
9. 3.	12450	»	350	—	Worm-Müller pos. Polar O.	
10. 3.		»	350	—	Worm-Muller pos. Polar. 0,047 % = 0,165 gr.	
11. 3.		»	—	—	Worm-Muller + Polar. O.	
13. 3.	12200	»	625	—	Worm Müller — Polar. O.	
14. 3.		»	525	—	Worm-Muller +	
16. 3.		»	400	—	Worm-Muller —	
19. 3.	13000	»	115		Worm-Muller +	

	Zufuhr des Traubenzuckers		Ausscheidung		
	absolut	pro kilo	absolut	pro kilo	% d Zufuhr
II. Kontrollhund.	174 g	14 g	34.8 g	2.8 g	20 %
I. Arsenhund.	109 g	14 g	1.76 g	0.2 g	1.6 %

Bei dem Kontrollhund ist die Zuckerausscheidung demnach 14 mal grösser als bei dem « Arsenhund ». Von vornherein lässt sich dieser Unterschied als Wirkung des Arsens erklären, denn die intraperitoneale Arseninjektion des einen Hundes ist der einzige abweichende Faktor unter den sonst ganz gleichen Bedingungen, unter denen die Tiere in Bezug auf Ernährung, Aufenthalt usw. gehalten worden sind. Wie diese Arsenwirkung zustande kommt, ob durch Steigerung im Umsatz der Kohlenhydrate, durch vermehrte Glykogenablagerung oder durch verlangsamte Resorption innerhalb der Darmwand, kurz auf welches Organ das Arsen dabei den funktionsändernden Reiz ausübt, ist zunächst nicht zu entscheiden.

Der Einwand, diese Differenz in der Ausscheidung sei ein zufälliges Zusammentreffen, könnte erhoben werden, zumal der Arsenhund eine absolut geringere Zuckermenge erhalten hat, wenn sich auch die eingeführten Mengen wie 1.6 : 1, die ausgeschiedenen wie 20 : 1 verhalten.

Der sichere Beweis, dass die Arsenverabreichung der massgebende Faktor ist, muss durch die Umkehrung des Versuchs erbracht werden. Wenn es gelingt, bei dem Hund, der 20 $^0/_0$ der eingeführten Zuckermenge durch den Urin ausgeschieden hat, unter den gleichen Versuchsbedingungen mit der Abänderung, dass er eine Zeitlang unter Arsen gehalten wird, eine beträchtliche Abnahme der Zuckerausscheidung zu erzielen, so dürfte wohl der Einfluss des Arsens bei der Verminderung der Glykosurie sichergestellt sein.

Versuch : Die Tiere werden zuerst in vierwöchentlicher Ruhepause ausserhalb des Käfigs bei gemischter Kost (Fleisch, Knochen, Kartoffeln) gehalten ; im Käfig erhalten sie darauf ihre abgemessene Futterration 250 gr. Hundekuchen + 500 ccm Wasser pro die. Die Verabreichung des Arsens geschieht jetzt per os, indem täglich 0.5 ccm Fowlersche Lösung (= 5 mgr acid. arsenic.) ins Futter geträufelt werden, das gern gefressen wird. Hund II erhält auf diese Weise 8 × 1/2 ccm liquor Fowleri. Am 8. Tag wird die Zuckerinjektion in derselben Weise wie im vorhergehenden Versuch nach Katheterisieren und Wiegen der Tiere vorgenommen. Jeder Hund erhält 14 gr pro kilo Traubenzucker in 46 $^0/_0$ iger Lösung, und zwar Hund II (Arsenhund) bei einem Gewicht von 13000 gr. 395 ccm Zuckerlosung, Hund I (Kontrollhund) bei einem Gewicht von 8050 gr

245 ccm. In den nächsten 24 Stunden werden von dem ***Arsenhund minimale, nur qualitativ nachweisbare Traubenzuckermengen ausgeschieden***, und ebenso in den nächsten Tagen, während der das Tier weiter unter Arsen gehalten wird; vom 3. Tag an ist selbst die qualitative Reaktion negativ.

Der *Kontrollhund* dagegen scheidet einen ***stark zuckerhaltigen Urin*** aus von *18.46* %, worauf die Glykosurie sehr schnell abnimmt und vom 3. Tag an ganz verschwindet. Stellen wir den Versuch tabellarisch zusammen, so ergibt sich folgende Tabelle:

Gelber Hund ♀ (Arsenhund)

Datum	Gewicht	Futter	Urin		Zucker		Bemerkungen
			Menge	Eiweiss	Qualitativ	Quantitat	
21 4	13 100	250 g. Hundekuchen 500 gr. Wasser	— —	0	0	— —	1/2 ccm Liquor Fowleri ins Futter, morgens 10h
22. 4.	—	desgl.	—			—	desgl.
23. 4.	—	»	—			—	»
24. 4.	—	»	—			—	»
25. 4.	—	»	—			—	»
26. 4.	—	»	—			—	»
27. 4.	—	»	—	0	0	—	»
28. 4 4h p. m.	13 000	»	wird katheterisiert	0	0	—	Injektion per os von 395 ccm = 182 g Zuckerlosung (46 %) = 14 gr pro kilo, danach Futter mit 1/2 ccm Fowlersche Losung.
29. 4. 8h a. m.	12 250	»	220	0	schwach positiv	0.1 (?)	1/2 ccm Fowlersche Losung zum Futter.
4h p. m.		»	140		schwach positiv	0	desgl
30. 4		»	275		schwach positiv	0	»
1. 5.		»			0	0	»
2. 5.		»			0	0	»
3. 5.		»			0	0	»
4. 5.		»			0	0	»
6. 5.		»			0	0	

Weisser Hund ♀ (Kontrollhund)

Datum	Gewicht	Futter	Urin: Menge	Urin: Albumen	Urin: Saccharum		Bemerkungen
21. 4.	8 300	250 gr Hundekuchen 500 gr Wasser	–	0	0	—	—
27. 4.	—	desgl.	–	0	0	—	in der Zwischenzeit dasselbe Futter.
28. 4. 4h p.m.	8 050	"	katheterisiert	0	0	—	Injektion per os von 245 ccm = 112.7 g. Zuckerlosung (46 %) = 14 gr pro kilo.
29. 4. 8h a. m.	7 600	"	300	0	stark positiv	18,46 % = 55,38 gr Zucker	
4h p.m			75	0	schwach positiv	0	
30. 4.	7 550		75	0	sehr schwach positiv	0	frisst nicht
2. 5.					0	0	frisst wieder
3. 5.					0	0	
4. 5.					0	0	
6. 5.					0	0	

Ein Vergleich der Zuckerausscheidung mit der Zuckerzufuhr ergibt in diesem Falle :

	Zufuhr: absolut	Zufuhr: pro kilo	Ausscheidung: absolut	Ausscheidung: pro kilo	Ausscheidung: % der Zufuhr
Kontrollhund I.	112,7 g	14 g	55.40	7.26	48.3
Arsenhund II.	181.7 g	14 g	–	—	...

also auch hier deutlich hervortretend die grosse Differenz in der Zuckerausscheidung des unter Arsen gehaltenen und des normalen Tieres.

Stellen wir noch einmal die Resultate des 1. Versuches und seiner Umkehrung einander gegenüber :

	Hund I (Weiss)		Hund II (Gelb)	
Eingeführte Zuckermenge:	mit Arsen	ohne Arsen	mit Arsen	ohne Arsen
pro kilo	14 g	14	14	14
absolut	109 g	112.7 g	181.7	174 g
Ausgeschiedene Zuckermenge				
pro kilo	0,20 g	7,28	—	2.8 g
absolut	1.76 g	55.4	—	34 8 g
°/₀ der Zufuhr	1,6 °/₀	48.3 °/₀	—	20 °/₀

Aus dieser Tabelle geht zweierlei mit Deutlichkeit hervor. Erstens lassen sich zwei verschiedene Individuen hinsichtlich der Grösse der Zuckerausscheidung nach relativ gleicher Zuckereinfuhr garnicht miteinander vergleichen ; denn die Toleranz gegen übermässige Zuckergaben und die Mengen, die nach Ueberschreitung dieser Toleranzgrenze ausgeschieden werden, sind offenbar individuell sehr verschieden. In unserem Fall scheidet unter genau den gleichen Versuchsbedingungen das kleinere Tier (I), das also die absolut kleinere Zuckermenge bekommen hat, fast 50 °/₀ der Zufuhr wieder aus, das grössere (II) nur 20 °/₀ der absolut grösseren Zufuhr. Dagegen sind zweitens die Differenzen in der Ausscheidung bei demselben Individuum unter Arsenwirkung und ohne diese so auffallend, dass sie nur durch den Einfluss des Arsens auf die alimentäre Glykosurie, im Sinne einer Verminderung bis zur vollständigen Unterdrückung, wie bei Hund II, erklärt werden können. Beide Tiere scheiden, nachdem sie ungefähr 8 Tage unter Arsen in therapeutischen Dosen gestanden haben, nur minimale Zuckermengen aus, während sie ohne diese Arsenmedikation bei der gleichen Zuckerzufuhr bis 30 mal soviel ausgeschieden haben.

Diese an 2 Tieren nachgewiesene Verminderung der alimentären Glykosurie, wenn der Organismus unter Arsen gehalten worden ist, sollte nun an weiteren Individuen geprüft werden :

Versuch : Zwei neue Hunde werden ebenso behandelt wie oben geschildert, erhalten im Käfig die gleiche Kost (Hundekuchen), der eine

bekommt täglich 1/2 ccm Fowlersche Lösung ins Futter 7 Tage lang, darauf wird beiden mit der Schlundsonde in 45,5 $^0/_0$ iger Lösung 14 gr Traubenzucker pro kilo eingeführt. Leider gelingt es nicht, zu einem positiven Resultat zu kommen, da der unter Arsen stehende Hund die Zuckermengen das erste Mal mit einem diarrhoischen Stuhl entleert und bei der Wiederholung des Versuchs bald nach der Zuckerinjektion erbricht; der Kontrollhund scheidet dagegen trotz der Einfuhr von 151,76 gr Traubenzucker mit dem Urin überhaupt keinen Zucker aus; mit 14 gr pro kilo ist für ihn also offenbar die Assimilationsgrenze noch nicht erreicht.

Aus dem Versuch geht von neuem hervor, dass die Toleranz für Traubenzucker, per os eingeführt, individuell sehr verschieden ist. Im vorhergehenden Versuch beantworteten beide Hunde die gleiche Zuckereinfuhr mit einer starken Glykosurie, 20 u. 50 $^0/_0$ der Zufuhr, während dieses Tier die Fähigkeit zeigt, solche Zuckermengen zu assimilieren, sodass es nicht zur Hyperglykämie und sekundären Glykosurie kommen kann.

In einer dritten *Versuchsserie* wird zunächst für beide Hunde, die frisch in den Käfig eingesetzt und dann erst 8 Tage unter gleichem Futter (250 gr Hundekuchen, 500 gr Wasser) gehalten werden, die Assimilationsgrenze für Traubenzucker bestimmt. Bei einer Zufuhr von 15 gr pro kilo erfolgt noch keine Glykosurie, bei 17 gr scheiden beide Hunde Traubenzucker in zwar geringen, aber messbaren Mengen aus, sodass mit 17 gr die Toleranzgrenze gerade überschritten ist.

Aus einer Zusammenstellung der ausgeschiedenen Mengen:

	Gewicht	Zuckerzufuhr	Ausscheidung		
			absolut	$^0/_0$ d. Zufuhr	pro kilo
Hund V.:	9700	in 370 ccm 105 gr	1.03	0.90	0.16
Hund VI.:	7400	in 288 ccm 126 gr	1.46	1.16	0.18

geht hervor, dass die Toleranz von Hund VI die geringere ist, denn seine Zuckerausscheidung ist zwar nicht absolut die grösste entsprechend der geringeren Zufuhr, aber pro kilo Körpergewicht und in $^0/_0$ der Zufuhr berechnet, übertrifft sie die von Hund V. Ersterer erhält Arsen; nach 10 maliger intraperitonealer Injektion von 0,7 ccm Fowlerscher Lösung Wiederholung der Zuckerzufuhr; kein Resultat, da das Tier grosse Mengen erbricht. Es wird weiter unter derselben Arsendosis 8 Tage lang gehalten; darauf Einführung von 20 gr Traubenzucker pro kilo in 57,2 $^0/_0$ iger Lösung mit der Schlundsonde, im ganzen in 259 ccm 148 gr. Diese beträchtliche Ueberschreitung seiner zwischen 15 und 17 gr pro kilo gelegenen Assimilationsgrenze beantwortet der Hund mit einer nicht unbedeutenden Glykosurie, die mit 16,77 gr Zucker 11,3 $^0/_0$ der Zufuhr und pro kilo Körpergewicht berechnet 2,15 gr beträgt.

Dieses Resultat könnte zunächst gegen die von uns angenommene Wirkung des Arsens, sprechen. Immerhin ist zu bedenken, dass die Toleranzgrenze erheblich überschritten ist, und ein Vergleich mit den von Hund I und II (1. Versuchsreihe) ausgeschiedenen Mengen lehrt folgendes :

	Gewicht	Zufuhr		Ausscheidung		
		absolut	pro kilo	absolut	°/₀ d. Zufuhr	pro kilo
Hund I	8050	112.7 g	14 g	55.4 g	48.3 °/₀	6.9 ohne Arsen
Hund II.	12450	174	14	34.8	20 °/₀	2.8 ohne Arsen
Hund VI.	7400	148	20	*16.77*	*11.3 °/₀*	*2.2 mit Arsen*

Wenn ein solcher Vergleich auch nur einen bedingten Wert hat wegen des individuell sehr verschiedenen Verhaltens gegenüber der per os zugeführten Traubenzuckermenge, so ist doch auffallend, dass der Arsenhund, der pro kilo die grösste Menge bekommen hat und mit seiner absoluten Menge zwischen den beiden anderen steht, absolut wie in °/₀ der Zufuhr und pro kilo Körpergewicht die geringsten Mengen ausgeschieden hat. Leider misslingt der Versuch, mit der Dosis Traubenzucker herunterzugehen, da der Hund bei Einfuhr von 19 gr pro kilo beträchtliche Mengen erbricht. Der Kontrollhund V erhält eine zweite Zuckerinjektion von 17.4 pro kilo und reagiert entsprechend der vermehrten Zufuhr über die Toleranzgrenze hinaus mit einer vermehrten Glykosurie von 3,13 gr Traubenzucker.

Eine Gegenüberstellung der Resultate beider Versuche bei Hund V ergibt :

Vers.	Einfuhr		Ausscheidung		
	pro kilo	Absolute Menge	Absolute Menge	pro kilo	°/₀ d. Zufuhr
1)	17	165	1.63	0.16	0.96 °/₀
2)	17.4	171.6	3.13	0.32	1.82 °/₀

d. h. wird die Assimilationsgrenze überschritten, so wird nicht die über sie hinausgehende Menge auch wieder ausgeschieden, sondern die Glykosurie bleibt beträchtlich hinter diesem Plus zurück. Es nimmt aber relativ die Ausscheidung schneller zu als die Zufuhr, denn die pro kilo eingeführten Mengen von 17,4 und 17 verhalten

sich wie 1,02 : 1, die pro kilo ausgeschiedenen von 0,22 und 0,16 wie 2 : 1. Ob diese Differenz grösser wird, je mehr man mit der Dosis über die Toleranzgrenze hinausgeht, konnte leider nicht entschieden werden, da bei Zufuhr von 19 gr pro kilo der Versuch infolge Erbrechens misslang.

Zur Vermeidung der bei der Zufuhr per os sich einstellenden Schwierigkeiten wird bei diesen beiden im Versuch befindlichen Hunden (V und VI) der Versuch gemacht, durch intraperitoneale Traubenzuckerinjektion Glykosurie zu erzeugen.

Hund VI, der jetzt einen Monat lang täglich 0,7 ccm Fowlersche Lösung intraperitoneal bekommen hat, erhält 88 ccm einer 55,7 % igen Traubenzuckerlösung (= 49,02 gr) und Hund V 112 ccm derselben Lösung (= 62,38 gr) intraperitoneal injiziert, d. h. pro kilo Körpergewicht erhält jeder 6,16 gr. Traubenzucker. Der Kontrollhund scheidet mit dem Urin 3,35 gr wieder aus = 5,37 % der Zufuhr. Der Arsenhund geht leider in der Nacht nach der Injektion ein; bei der Sektion finden sich in der Bauchhöhle ungefähr 250 ccm 0,56 % iger Zuckerlösung mit einem Gehalt von 1,7 gr Traubenzucker d. h. von der injizierten Menge sind nur 2,85 % unresorbiert geblieben; der Rest ist vom Körper aufgenommen worden, von dem resorbierten Anteil ist ein Quantum wieder mit dem Urin ausgeschieden worden, das nur 0,7 gr = 1,4 % der eingeführten Menge beträgt. Die Grösse der Glykosurie differiert bei den beiden Hunden um mehr als das dreifache, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, dass der Arsenhund schon vor Ablauf von 24 Stunden gestorben ist. Immerhin ist die Menge des ausgeschiedenen Urins eine so erhebliche, dass mit einiger Vorsicht auch das Resultat dieses Versuchs für den Einfluss des Arsens auf die Glykosurie im Sinne einer Verminderung d.h. einer gesteigerten Toleranz des Organismus gegen Traubenzuckerzufuhr zu verwerten ist. Dabei ist ein Faktor, der jedenfalls die Assimilationsgrenze mitbestimmt, bei dieser Versuchsanordnung ganz ausgeschaltet, nämlich die Resorptionsfähigkeit der Darmwand. Dadurch wird natürlich die Toleranzgrenze herabgesetzt, sodass sie schon bei einer Zufuhr von 6,15 pro kilo überschritten wird und demnach Hund V mit einer Glykosurie von 0,33 gr pro kilo., Hund VI von 0,09 gr pro kilo auf diese Zufuhr reagiert.

Vergleichen wir die nach Fütterung ausgeschiedenen Mengen mit diesen nach intraperitonealer Zufuhr ausgeschiedenen, so sehen wir :

	Zufuhr per os	Ausscheidung	Zufuhr intraper.	Ausscheidung
Hund V	17 gr. pro kilo	0,16 gr. pro kilo	6,15 gr. pro kilo	0,33 gr. pro kilo
	ohne Arsen.		*nach Arsen*	
Hund VI	17 gr. pro kilo	0,18 gr. pro kilo	6,15 gr. pro kilo	0,09 gr. pro kilo

d. h. bei der für die Entstehung der Hyperglykämie günstigeren intraperitonealen Zuckerzufuhr scheidet Hund V pro kilo noch einmal so viel Zucker aus wie bei der Darreichung per os. Hund VI dagegen unter Arsenwirkung nur die Hälfte der nach Zufuhr per os — ohne Arsenwirkung — ausge-

schiedenen Menge. Auch diese Zahlen sprechen für eine Wirkung des Arsens auf die Glykosurie, wenn sie auch unter Berücksichtigung obigen Einwands nicht absolut beweisend sein können.

1) Vorversuch zur Festsetzung der Toleranzgrenze.

a) V. **Schwarzer Hund ♂ (Kontrollhund)** — VI. **Brauner Hund ♂ (Arsenhund)**

Datum	Gewicht	Urin: Eiweiss	Urin: Zucker	Bemerkungen	Gewicht	Urin: Eiweiss	Urin: Zucker	Bemerkungen
7. 7. 10	10000	A)		Eingesetzt in den Käfig. Futter pro Tag : 250 gr Hundekuchen, 500 gr Wasser	8250			Eingesetzt in den Käfig. Futter pro Tag: 250 gr Hundekuchen. 500 gr Wasser
13. 7. 10h p. m		O	O	Injektion per os von 314 ccm Zuckerlösung 40,5 % = 12,5 gr pro kilo		O	O	Injektion von 246 ccm derselben Zuckerlösung = 12.5 gr pro kilo Hund hat nach der Zuckerinjektion gebrochen.
14. 7. 10h p. m.	10200				8000			
5h p. m.		O B)	Worm-Müller schwach positiv Polarimetrisch + 0,1				Worm-Müller stark positiv, Urin enthält Erbrochenes	
20. 7. 6h p. m.	9400	O	O	Am 19. VII. gehungert bekommt jetzt Ration Hundekuchen + 306 ccm Zuckerlösung (46 %) = 15 gr Zucker pro kilo	7350	O	O	Am 19. VII. gehungert, bekommt jetzt Ration Hundekuchen mit 240 ccm derselben Zuckerlösung (= 15 gr Zucker pro kilo)
21. 7. 6h p. m.		O C)	O Worm-Müller negativ			O	O Worm-Müller negativ	
24. 7. 5h p. m.	9400	O	O	Injektion von 370 ccm Zuckerlösung per os (43,8 % = 17 gr Zucker pro kilo	7420	O	O	Injektion von 288 ccm Zuckerlösung per os 43.8 % = 17 gr Zucker pro kilo)
28. 7. 4h p. m.	10030	O	Worm-Müller + Polarimetrisch 0,05 % = 0,23 gr Zucker in 460 ccm Urin		7895	O	Worm-Müller + Polarimetrisch 0,1 % = 0,46 gr in 460 ccm Urin	

Datum	Gewicht	Urin: Eiweiss	Urin: Zucker	Bemerkungen	Gewicht	Urin: Eiweiss	Urin: Zucker	Bemerkungen
29. 7			Worm-Müller+ Polarimetrisch 0,4 % = 1.4 gr. Zucker in 350 ccm Urin				Worm-Muller + Polarimetrisch 0,25 % = 1 gr. Zucker in 400 ccm.	
30. 7.			Worm-Müller schwach + Pol. O.				Worm-Muller schwach +	

2) **Versuch**

Datum	Gewicht	Urin: Eiweiss	Urin: Zucker	Bemerkungen	Gewicht	Urin: Eiweiss	Urin: Zucker	Bemerkungen
3. 8.			Worm-Müller - Polarimetrisch nicht messbar				Worm-Muller + Polarimetrisch O	Intraperitoneale Injektion von 0,7 ccm Liq. Fowleri
4. 8			desgl.				desgl.	desgl.
5. 8	9460		»		7630		»	»
6. 8.			»				Worm-Muller negativ	»
7. 8.								»
8. 8.	10050		—		7885			»
9. 8			Worm-Müller schwach positiv		7630		Worm-Muller schwach positiv	»
10. 8.	9860		—		7400			»
11. 8.	9750		Worm-Müller negativ		7440		Worm-Muller negativ	»
12. 8.	8740			bekommt keinen Zucker	7430			Injektion per os von 260 ccm Zuckerlösung (57,2 % = 20 gr Zucker pro kilo) Erbricht danach grosse Mengen 0,7 gr As_2O_3 intraperitoneal
13. 8.			Worm-Müller negativ				Worm-Müller ganz schwach positiv	
15-20. 8.								0,7 gr As_2O_3 intraperitoneal
20. 8	9845		Worm-Müller schwach positiv	1 h. Injektion per os von 300 ccm Zuckerlösung (57,2 % = 17.4 gr pro kilo) = 171,6 gr. i. g	7415		O	12 h. Injektion von 259 ccm. derselben Zuckerlösung = 20 gr Zucker pro kilo = 148,3 gr.

Datum	Gewicht	Urin Eiweiss	Urin Zucker	Bemerkungen	Gewicht	Urin Eiweiss	Urin Zucker	Bemerkungen
21 8			Worm-Müller + Polar. 2,41 % = 3.13 gr Zucker in 130 ccm Urin				Worm-Müller positiv Polar. 8,6 % = 16,77 gr Zucker in 195 ccm Urin	
23. 8	10115		Worm-Müller negativ		7800		Worm-Müller negativ	
26 8	10600		Worm Müller schwach positiv		8200			Intraperitoneale Injektion von 0,7 ccm As_3O_3 pro die.
31 8	10150	—	Worm-Müller schwach positiv	Injektion von 337 ccm der 57,2 % Zuckerlösung = 19 gr Zucker pro kilo Erbricht nach der Eingabe des Zuckers ungefähr 80 ccm	7680	—		Injektion per os von 255 ccm der 57.2 % Zuckerlösung = 19 gr Zucker pro kilo. Erbricht 350 ccm. mit 56 gr Zucker.
1. 11	10050	—	Worm-Müller positiv. Polar. O		7700	—	Worm-Müller negativ	
2. 11.					8180			0.7 ccm As_2O_3 intraperitoneal pro die.
6 11. 10h a. m.	10130		Worm-Müller negativ	Intraperitoneale Injektion von 112 ccm d. 55,7 % Traubenzuckerlösung (= 62,38 gr Zucker	7950		Worm-Müller negativ	Intraperitoneale Injektion von 88 ccm d. 55,7 % Zuckerlösung (= 49,02 gr. Zucker).
7. 11. 11h a. m.			Worm-Müller + Polar. 0,89 % Zucker = 3,05 gr Zucker in 350 ccm Urin					Exitus in der Nacht Sektion : Gastritis. Intestinitis. Nephritis haemorrhagica. Beginnende Peritonitis (Fibrinauflagerung auf d. Leber) In den Bauchhöhle 250 ccm Flüssigkeit 0,50 % = 1,4 gr Zucker. Urin : 250 ccm von 0,28 % Zucker = 0,7 gr
8. 11.			Worm-Müller + Polar. 0,12 % = 0.3 gr. Zukker in 250 ccm Urin					
9. 11.			Worm-Müller negativ					

Bei einer weiteren Versuchsreihe sollten die technischen Hindernisse, die sich bei der Erzeugung der alimentären Glykosurie herausgestellt hatten, in folgender Weise umgangen werden :

Versuch : Nach der üblichen Vorperiode im Käfig unter derselben Kost (250 gr Hundekuchen mit 250 ccm Wasser), wobei sich der Urin zucker- und eiweissfrei zeigt, erhalten die Hunde nach Wiegen und Kathe-

terisieren eine subkutane Morphiuminjektion von 0,5 ctgr. pro kilo (2 % Lösung), worauf nach einmaligem Erbrechen Beruhigung eintritt und weiteres Erbrechen verhindert wird, [L. DE BUSSCHER [1]], auch wenn Erbrechen erregende Agentien in den Magen gebracht werden. Nach 5 Minuten wird die Zuckerlösung mit Schlundsonde in den Magen eingeführt. Urinuntersuchung in den nächsten Tagen und Stunden in der üblichen Weise.

Da aber das Morphium allein auch Glykosurie hervorrufen kann, so wird zunächst, damit dieser Faktor in Abrechnung gebracht werden kann, die Grösse dieser Morphiumglykosurie allein an beiden Hunden bestimmt, wobei sich ergibt, dass Hund VII überhaupt keine Glykosurie zeigt, Hund VIII dagegen 1,275 gr Zucker ausscheidet (= 0,13 gr pro kilo). Die Arsenapplikation erfolgt diesmal per os in Gelatinekapseln (0,005 Acid. arsenic. + 0,3 Sacch. alb.), von denen täglich eine vor dem Futter dem Hund direkt in den Pharynx gesteckt wird. Hund VII erhält 14, Hund VIII bei der Umkehrung des Versuchs 20 × 1 Arsenkapsel, worauf die Zuckerzufuhr in der angegebenen Weise erfolgt.

Die folgende Tabelle enthält eine Uebersicht über den Vorversuch zur Bestimmung der Grösse der alimentären und der Morphiumglykosurie und über den eigentlichen Versuch und seine Umkehrung :

a) Vorversuch zur Bestimmung der Grösse der Glykosurie

Datum	Futter	1) Schwarz-weisser Hund ♂ VII			2) Braun-weisser Hund ♂ VIII		
		Gewicht	Urin	Bemerkungen	Gewicht	Urin	Bemerkungen
12 I. 11	250 gr. Hundekuchen 250 gr Wasser pro die.	7050 gr.			9250		
14 I. 11.			Kein Zucker Kein Eiweiss.				
15 I 11						Eiweiss O Zucker O	
16 I 11						desgl.	
17 I 11			Zucker O Eiweiss O			»	
18 I 11.		6780	Kein Zucker Kein Eiweiss	Subkutane Injektion von 3,5 ctgr Morph. hydrochlor. (1,2 cgr pro kilo). Injektion per os von 102 gr Zucker (= 15 gr pro kilo)	8900	Katheterisiert Zucker O Eiweiss O	Subkutane Injektion von 4,5 cgr. Morph hydrochlor. Injektion per os von 133,5 gr Zukker (= 15 gr pro kilo)

(1) Arch. internat. de Pharmacodynam. et Thérap. X, 415, 1902.

Datum	Futter	1) Schwarz-weisser Hund ♂ VII			2) Braun-weisser Hund ♂ VIII		
		Gewicht	Urin	Bemerkungen	Gewicht	Urin	Bemerkungen
19. I. 11.		6900	140 ccm. Worm-Müller stark positiv. Polarimetrisch 5,2 %	Ausgeschieden 7,28 gr Zucker	9050	Katheterisiert 250 ccm. Worm-Müller stark positiv. Polarimetrisch: 6,3 %	Ausgeschieden 15.75 gr Zucker
20. I. 11.			100 ccm. Worm-Müller positiv. Polarimetrisch 2,25 %	Ausgeschieden 2,25 gr Zucker		75 ccm. Worm-Müller positiv. Polar. 0,4 %	Ausgeschieden 0,3 gr Zucker
21. I. 11.			—			Worm-Müller ganz schwach + Polarimet. O	
22. I. 11.			Worm-Müller schwach + Polarimetr. O.			desgl.	
24. I. 11.			Kein Zucker.			Kein Zucker	

b) **Bestimmung der Grösse der Morphium-Glykosurie:**

Datum	Futter	Gewicht	Urin	Bemerkungen	Gewicht	Urin	Bemerkungen
26. I. 11.	250 gr. Hundekuchen 250 gr Wasser pro die	7400	Katheterisiert kein Eiweiss kein Zucker	Subkutane Injektion von 3,5 cgr Morph. hydroch	9100	Katheterisiert. kein Eiweiss kein Zucker	Subkutane Injektion von 4,5 cgr Morph. hydroch
27. I. 11.		7700	115 ccm kath. Worm-Müller negativ. Polarimet. O.		9000	50 ccm kathet. Worm-Müller positiv. Polar. 0,1 %	
28. I. 11.			desgl.			350 ccm. Worm-Müller positiv. Polar. 0.35 %	Ausgeschieden 1,275 gr Zucker
30. I. 11.			»			225 ccm Worm-Müller schwach + Polarimet. O	

c) Versuch

Datum	Futter	1) Schwarz-weisser Hund ♂ VII Gewicht	Urin	Bemerkungen	2) Braun-weisser Hund ♂ VIII Gewicht	Urin	Bemerkungen
31.1.1911	250 gr. Hundekuchen 250 gr. Wasser pro die	7950	Eiweiss / Zucker frei.	tgl. 0,005 Acid. arsenic. in Gelatinekapsel bis zum 16/11 incl.	9450	O B.	
9.2.11.			O B.			O. B.	
10.2.11.		8350			9100		
13.2.11.			O. B.			O. B.	
16.2.11.			O. B.			O. B.	
17.2		8300	Katheterisiert. O. B.	Subkutane Injektion von 4 cgr Morph. hydrochlor. Injektion per os von 124,5 gr Zucker (= 15 gr pro kilo).	9500	Katheterisiert O. B.	Subkutane Injektion von 4,75 cgr Morph. hydrochlor Injektion per os von 142.5 gr Zucker (= 15 gr pro kilo.)
18.2		8330	Katheterisiert. 150 ccm Worm-Müller positiv. Polarimetrisch 1,14 %.		9550	Katheterisiert 250 ccm Worm-Müller positiv. Polarim. 4,9 %.	
19.2			—			—	
20.2			300 ccm Worm-Müller schwach pos. Polarimet. O.			300 ccm Worm-Müller positiv. Polar. 0,97 %	
21.2.						175 ccm Worm-Müller schwach + Polarimet O.	
22.2			180 ccm. Worm-Müller schwach pos. Polarimet O.			175 ccm Worm-Müller schwach + Polarimet. O.	
23.2.			Worm-Müller ganz schwach positiv Polarimet. O.			Worm-Müller ganz schwach positiv. Polarimet. O.	
25.2			O. B.			O. B.	
26.2			O. B			O. B.	
28.2			O. B.			O. B.	
1.3			O. B.			O. B.	

d) Umkehrung

Datum	Futter	1) Schwarz-weisser Hund ♂ VII			2) Braun-weisser Hund ♂ VIII		
		Gewicht	Urin	Bemerkungen	Gewicht	Urin	Bemerkungen
2. 3.	250 gr Hundekuchen 250 gr. Wasser pro die		O. B.			O. B.	0.005 Acid. arsen. tgl. per os in Gelatinekapsel bis zum 21/3 incl
13. 3.			O. B.			O. B.	
19. 3.			O. B.			O. B.	
21. 3.			O. B.			O. B.	
22. 3		8700	O. B. katheterisiert.	Subkutane Injektion von 4,25 cgr Morph. hydrochlor. Injektion per os von 122 gr Zucker = 14 gr pro kilo.	9050	O. B. katheterisiert.	Subkutane Injektion von 4,5 cgr Morph. hydrochlor Injektion per os von 127 gr Zucker = 14 gr pro kilo.
23. 3.		8900	360 ccm kath. Worm-Müller positiv. Polar. 1,75 %	Ausgeschieden 6,3 gr Zucker.	9100	165 ccm kath. Worm-Müller positiv. Polarim. 5,4 %	
24. 3.			—			150 ccm Worm-Müller positiv. Polar. 0,3 %	Ausgeschieden 10,05 gr Zucker
25. 3.			50 ccm O B			125 ccm Worm-Müller + Polar. 0,2 %	
27. 3			O. B.			445 ccm Worm-Müller + Polar. 0,1 %	
28. 3			O. B.			O. B.	

Betrachten wir zunächst die Versuche, die an Hund VIII angestellt wurden, so ist zu berücksichtigen, dass dieses Tier auf die Morphiuminjektion mit einer Glykosurie von 1.275 g = 0.13 g pro kg Körpergewicht reagiert. Wenn es auch nicht wahrscheinlich ist, dass diese Reaktion auf gleich grosse Dosen Morphium eine gleichmässige ist, so müssen bei der Berechnung der alimentär erzeugten Glykosurie diese Zuckermengen in Abzug gebracht werden. Der Versuch gestaltet sich tabellarisch in folgender Weise :

	I Ohne Arsen	II Ohne Arsen	III Mit Arsen
Zuckerzufuhr			
Absolute Menge	133.5	142.5	127
pro kilo	15	15	14
Zuckerausscheidung			
Absolute Menge	14,88	13,92	8,87
pro kilo	1,65	1,46	0,97
% der Zufuhr	11,14 %	9 77 %	6,98 %

Es zeigt sich eine deutliche Differenz in der Menge des ausgeschiedenen Traubenzuckers zu Gunsten der 3. Periode, in der das Tier unter Arsenwirkung stand. Zwar ist die Einfuhr etwas kleiner als in den beiden Normalperioden, aber das Verhältnis der Zahlen der Normalperioden zu der Arsenperiode bezüglich der Ein- und Ausfuhr spricht doch für eine Steigerung der Toleranzgrenze unter der Einwirkung des Arsens.

Beweisender ist das Ergebnis des an Hund VII angestellten Versuches :

	I Ohne Arsen	II Mit Arsen	III Ohne Arsen
Zuckerzufuhr :			
Absolute Menge	102 gr.	124 5 gr.	122
pro kilo	15	15	14
Zuckerausscheidung :			
absolute Menge	9.55	1 71	6 3
pro kilo	1.37	0.2	0.7
% der Zufuhr	9.3 %	1 36 %	5 2 %

Bei einem Vergleich der Perioden I und II ergibt sich, dass das Versuchstier in Periode III absolut zwar grössere Zuckermengen, als in Periode I, relativ aber auf kg Köpergewicht berechnet, weniger erhalten hat, da sein Gewicht im Laufe von 2 Monaten von 6800 auf 8700 gr gestiegen ist. Infolge der relativ geringeren Zuckerzufuhr ist auch die Ausscheidung eine kleinere. In der II. Periode erhält das Tier absolut grössere Zuckermengen als in Periode I und relativ auch grössere Quantitäten als in Periode III, — die absoluten Werte sind annähernd gleich — trotzdessen ist die Ausscheidung in der II. Periode unter der Wirkung des Arsens wesentlich kleiner als in den beiden Normalperioden.

Die vermehrte Glykosurie in Periode III nach dem Aussetzen der Arsendosen erreicht zwar nicht die Höhe der I. Periode, aber einmal sind eben die relativen Zuckermengen der Einfuhr geringer und dann könnte man daran denken, dieses Minus gegenüber I auf den Einfluss des im Organismus sich noch geltend machenden Arsens zurückzuführen. Das Facit der an Hund VII angestellten Versuche ist demnach, — dass er *auf Arsenzufuhr bei alimentärer Glykosurie mit Verminderung derselben reagiert*.

Es war interessant, zu versuchen, ob sich mit ***Salvarsan*** ähnliche Ergebnisse erzielen liessen wie bei Anwendung des Acidum arsenicosum. Zu diesem Zweck wurden Hund IX und X eingestellt. Das Salvarsan wurde den Tieren intravenös verabfolgt. Das Uebrige ist aus der Tabelle ersichtlich.

	Hund IX ♂			Hund X ♀		
Datum	Gewicht	Urin	Bemerkungen	Gewicht	Urin	Bemerkungen
2. 8.	9300		Eingesetzt in den Käfig	6900		Eingesetzt in den Käfig
4. 8.	9080	Kein Eiweiss Kein Zucker	Hat schlecht gefressen	6500	Kein Eiweiss Kein Zucker	Schlecht gefressen
10h						
12h			Subkutan 2,27 ccm 4 %iger Morphiumlosung 90,80 mgr, 1 cgr pro kilo) Danach 15 gr Traubenzucker pro kilo per os = 136 gr (278 ccm d. 49 % Losung).			Subkutan 1 cgr Morphium pro kilo = 1.66 ccm der 4 %igen Lösung (66,5 mgr Morphium) Danach 15 gr pro kilo Traubenzucker per os (99.75 gr = 202 ccm der 49 %igen Lösung)

Datum	Hund IX ♂ Gewicht	Urin	Bemerkungen	Hund X ♀ Gewicht	Urin	Bemerkungen
5. 8.	8780	240 ccm Albumen Sacch. + 6,82 % = 16,37 gr		6600	136 ccm. Alb. — Sacch. + 5,92 % = 8,05 gr	
7. 8.	8350	280 ccm Worm-Müller + Polarimetr. O		6340	128 ccm Worm-Müller + Polarimet. O	
8. 8.	8490	O. B.		6350	O. B.	
9. 8.	8980	500 ccm	15 mgr Salvarsan pro kilo = 134,7 mgr (44,9 ccm d. 0,3 % Lösung)	7000	400 ccm	15 mgr Salvarsan pro kilo Tier = 105 mgr = 35 ccm d. 0,3 % igen Lösung
10. 8.	9600	250 ccm Worm-Müller schwach +		7150	728 ccm Alb — Zucker —	
11. 8.	9250	800 ccm Worm-Müller —		6800	780 ccm Alb — Zucker —	
12. 8.	9010	572 ccm Worm-Müller schwach +		6850	602 ccm Alb — Worm-Müller schwach +	
13. 8.	9075	602 ccm Worm-Müller schwach +		6640	800 Alb + Worm-Müller negativ	
14. 8.	8600	650 ccm Alb + Worm-Müller schwach + 0,19 % = 1,24 gr	Erhält 10 mgr Salvars. pro kilo = 86 mgr = 28,6 ccm d. 0,3 % Lösung	6600	800 ccm Alb + Worm-Müller + 0,47 % = 2,78 gr	Erhält 10 mgr Salvarsan pro kilo = 66 mgr in toto 22 ccm der 0,3 % Lösung
15. 8.	8700	295 ccm Urin Alb. — Worm-Müller —	5h 30' 5 mgr Morphium pro kilo = 43,5 mgr 1,1 ccm der 4 % ig Lösung 5' später 15 gr Zucker pro kilo = 130,5 gr Traubenzucker = 261 ccm d. 50 % ig Lösung	6630	405 ccm Katheterisiert Alb — Worm-Müller schwach + Polarim. O	5h p. m. 5 mgr Morphium = 33,15 mgr in toto = 0,82 ccm der 4 % ig. Lösung 5' später 15 gr. Zucker pro kilo = 99,45 gr i. t. = 199 ccm der 50 % ig. Lösung
16. 8.	9180	475 ccm Worm-Müller + 3,08 % 14,63 gr Traubenz.		6930	385 ccm Worm-Müller + Polar. 1,85 % = 7,12 gr	
18. 8.	8980	380 ccm Worm-Müller + 0,57 % 2,16 gr		6750	525 ccm Alb. — Worm-Müller + 0,19 % = 1,0 gr Zucker	

Stellen wir die Resultate des Versuchs zusammen, so finden wir :

	Hund IX		Hund X	
	ohne Salvars.	nach Salvarsan	ohne Salvars.	nach Salvarsan
Zufuhr				
pro kilo	15	15	15	15
absolut	136,0	130.5	99.75	99,45
Ausscheidung				
pro kilo	1,86	1,88	1,22	1,22
absolut	16.37	16,79	8,05	8,12
% d. Zufuhr	12 %	12,86 %	8,07 %	8,16 %

Es ergibt sich also, dass eine Verminderung der Glykosurie durch Salvarsaninjektion nicht stattgefunden hat, ebensowenig allerdings eine Zunahme. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass bei anderer Dosierung des Salvarsans günstigere Ergebnisse erzielt werden können. Die am Menschen gesehenen Erfolge bei Glykosurie verschiedener Actiologie (siehe z. B. BENDIG (1)) veranlassen jedenfalls diese Frage experimentell noch zu behandeln.

Als Ergebnis dieser Untersuchung kann zusammenfassend hervorgehoben werden, dass in den technisch gelungenen Versuchen das Acidum arsenicosum intraperitoneal oder per os in nicht toxischen Dosen eingeführt, bei Hunden die alimentäre Glykosurie zu vermindern im stande ist. Tabellarisch mögen diese Versuche noch einmal zusammengestellt sein.

	ohne Arsen	mit Arsen	Zufuhr
	Ausscheidung in % der Zufuhr		
Hund I	48,3 %	1,6 %	14 gr p. kilo
Hund II	20 %	0 %	14 gr »
Hund VII	1) 9,3 %	2) 1,36 %	1) u. 2) 15 gr »
	3) 5,2. %		3) 14 gr »
Hund VIII	1) 11,14 %	3) 6,[illegible]8 %	1) u. 2) 15 gr »
	2) 9,47 %		3) 14 gr »

(1) Deutsche med. Wochenschr. 1911 N° 50

Es ist dabei die individuell verschiedene Toleranz der Tiere gegen Traubenzucker hervorzuheben, so dass es unmöglich ist, zwei verschiedene Individuen ohne weiteres mit einander zu vergleichen. Nur die Versuche am selben Tier lassen ein Urteil darüber zu, ob eine Verminderung der Glykosurie bei dem unter Arsen stehenden Organismus eintritt. Die technisch nicht gelungenen Versuche sprechen wohl bis zu einem gewissen Grade für die gleiche Wirkung des Arsens, wenn sie auch nicht eindeutige Beweiskraft besitzen.

Anhangsweise seien Versuche erwähnt, in denen die Glykosurie auf anderem Wege erzeugt wurde. Wir wählten unter den verschiedenen Methoden, Glykosurie experimentell hervorzurufen, die Injektion von Adrenalin. Durch METZGER's Untersuchung ist est festgestellt, dass dieser Glykosurie eine Hyperglykämie zu Grunde liegt.

Versuch: Die im Käfig befindlichen Hunde XI und XII erhalten 500 gr Hundekuchen und 300 gr Wasser täglich als Nahrung. Nachdem der Urin sich in mehrfachen Untersuchungen zuckerfrei gezeigt hat, wird die Grösse der Glykosurie nach subkutaner Injektion einer 1 $^0/_0$ Suprareninlösung (1 mg Suprarenin. hydrochloricum pro kg Tier) festgestellt.

Nach der ersten Injektion ist die Glykosurie gering, bei Wiederholung der Suprarenineinspritzung reagiert Hund XII wieder nur mit einer minimalen Glykosurie, sodass das Tier aus dem Versuch ausgeschieden werden muss. Hund XI dagegen (Gewicht 11500 gr) beantwortet die Subkutaninjektion von 11,5 mg. Suprarenin. hydrochloricum mit einer Glykosurie von 5,4 g Traubenzucker = 0,46 g pro kilo. Nach 10 tägiger Verabreichung von 5 mg Acidum arsenicosum in Gelatinekapseln per os täglich wird die Suprarenininjektion wiederholt, die Zuckerausscheidung beträgt 7,96 gr im Ganzen = 0,69 gr pro kilo Tier. Die Glykosurie ist also nunmehr gesteigert. Die Arsenzufuhr wird noch einmal 20 Tage durchgeführt und dann Suprarenin in gleicher Menge subkutan injiziert. Die Zuckerausscheidung zeigt eine weitere Steigerung: 14 g = 1,24 g pro kg. Da auch die Zuckerausscheidung nach der 2. Suprarenininjektion ohne Arsen grösser ist als nach der ersten, so muss die Steigerung der Glykosurie auf die Wirkung des Suprarenins zurückgeführt und kann nicht etwa als Arseneinfluss gedeutet werden. Ob diese Steigerung der Glykosurie nach mehrmaliger Einspritzung von Suprarenin eine konstante Wirkung ist, müssten ebenfalls weitere Versuche lehren.

Die Tabelle gibt über die Einzelheiten Aufschluss.

Einwirkung des Arsens auf die Suprareninglykosurie.

a) 1. Vorversuch zur Bestimmung der Zuckerausscheidung nach subkutaner Suprarenininjektion

Datum	Futter	1) Grauer Hund ♀ XI: Gewicht	1) Grauer Hund ♀ XI: Urin	1) Grauer Hund ♀ XI: Bemerkungen	2) Schwarz-weisser Hund ♂ XII: Gewicht	2) Schwarz-weisser Hund ♂ XII: Urin.	2) Schwarz-weisser Hund ♂ XII: Bemerkungen
15. 11. Eingesetzt in den Käfig	500 gr. Hundekuchen 300 gr. Wasser pro die	12350			16300		
18. 11.	desgl.	11600	Zuckerfrei kein Eiweiss		15565	Kein Zucker Kein Eiweiss	
21. 11. 10h a. m.	»	11650	desgl	Subkutane Injektion (in d Brusthaut) von 11 ccm Suprareninlösung 1 : 1000 i. e 1 mgr Suprarenin pro kg Tier.	15500	do	Subkutane Injektion (in d. Brusthaut) von 15 ccm Suprareninlösung 1 : 1000 i. e. 1 mgr Suprarenin pro kg Tier.
22. 11. 10h a. m.	»	11750	Worm-Müller pos. Polarimet. O. kein Eiweiss		16000	Worm-Müller neg. Kein Eiweiss.	
23. 11.	»		Worm-Müller deutl pos. Polarimet. O Eiweiss O.	Hund frisst schlecht.		Worm-Müller neg. Eiweiss o	Hund frisst wenig.
24. 11.	300 gr. Hundekuchen 500 gr. Wasser pro die.		Kein Zucker			Kein Zucker.	
25. 11.			Kein Zucker			Kein Zucker.	

2. Vorversuch

Datum	Futter	Gewicht	Urin	Bemerkungen	Gewicht	Urin	Bemerkungen
28. 11 10h	300 gr Hundekuchen 500 gr Wasser pro die	11700	Katheterisiert kein Zucker kein Eiweiss	Subkutane Injektion von 11 ccm Suprarenin hydrochlor. (1 : 1000)	15200	Katheterisiert Zuckerfrei Eiweissfrei	Subkutane Injektion von 15 ccm Suprar. hydrochloric. (1 : 1000).
29 11 10h	desgl.	11550	Spontangelassen 225 ccm; Katheterisiert 115 ccm Worm Müller pos. Polarimetrisch 1,4 %	4,8 gr Zucker ausgeschieden	14000	400 ccm. Worm-Müller schwach positiv. Polarimetrisch O	Hat schlecht gefressen.
30. 11. +	»		250 ccm Worm-Müller positiv Polar. 0,25 %	0,6 gr Zucker ausgeschieden		Worm-Müller negativ	
1. 12.	»		Worm-Müller schwach pos. Polar. O			Kein Zucker	
2. 12.	»		Worm-Müller negativ			Kein Zucker	

b) Einwirkung des Arsens auf die Zuckerausscheidung nach subkutaner Suprarenininjektion

1) Grauer Hund ♀ XI

Datum	Futter	Gewicht	Urin	Bemerkungen
5. 12	300 gr Hundekuchen 500 gr Wasser (pro die)	11650	Zuckerfrei kein Eiweiss	Morgens 0,005 Acid arsenic. in Gelatinekapsel per os
6. 12	desgl.			desgl
7. 12.	»			»
8. 12	»		O. B.	»
9. 12.	»	11580		»
10. 12.	»			»
11. 12.	»		O. B.	»
12. 12.	»			»
13. 12.	»		O. B.	»
14. 12.	»			»
15. 12.	»	11600	Kein Eiweiss kein Zucker	Subkutane Injektion von 11 ccm Suprar.-hydrochlor. (i. e. 1 mgr Suprarenin pro kg Tier) Ausgeschieden 8,0 gr Zucker
16. 12	»	11550	Spontan gelassen: 245 ccm Worm-Müller positiv Polarimetrisch: 3,25 % Hefegarung positiv Katheterisiert: 90 ccm Worm-Muller schwach posit. Polar. O.	
17. 12.	»		Worm-Müller schwach pos Polar O	1 Arsenkapsel per os
18. 12.	»		Worm-Müller schwach pos. Polar O	desgl.
19. 12	»		Worm-Müller neg.	»

2) Grauer Hund ♀ XI

Datum	Futter	Gewicht	Urin	Bemerkungen
20. 12.-4. 1	desgl.			Täglich 1 Arsenkapsel per os
5. 1. 11	»		Eiweiss O Zucker O	1 Arsenkapsel per os
6. 1. 11	»	11500	Zuckerfrei (Katheterisiert)	Per os 1 Arsenkapsel Subkutane 11 ccm Suprar hydrochlor. i. e. 1 mgr pro kil. Tier.
7. 1. 11	»	11300	Spontan gelassen: 215 ccm Worm-Muller pos. Polar. 0,5 % Hefegarung posit. Katheterisiert 55 ccm Worm-Muller schwach pos. Polarimetrisch nicht messbar Hefegarung positiv	Ausgeschieden 14 gr. Zucker
8. 1.	»		Kein Urin gelassen	
9. 1.	»		Worm-Muller negativ	
10. 1.	»		Worm-Muller negativ	

Das überraschende Ergebnis des Versuchs ist also, dass nach jeder Suprarenininjektion steigende Mengen Traubenzuckers ausgeschieden werden. Von nur qualitativ nachweisbaren Quantitäten steigt die Glykosurie auf 5,4 gr, dann bei Arsenzufuhr auf 8,0 gr und schliesslich 14 gr oder pro kilo 0,46; 0,69 und 1,24 gr Traubenzucker. Ein Einfluss des Arsens im Sinne einer Verminderung der Glykosurie ist nicht zu konstatieren.

Zusammenfassung der Versuche.

1). Bei verschiedenen Individuen (Hunden) sind die Mengen des per os eingeführten Traubenzuckers, die eine Glykosurie bedingen, ausserordentlich verschieden. Die von HOFMEISTER angegebenen Durchschnittswerte werden in den vorliegenden Versuchen bei weitem überschritten.

2). Die über die Toleranzgrenze hinaus zugeführten Traubenzuckermengen führen zu recht verschiedenen Graden von Glykosurie. Bei einem Individuum bedingt eine geringe Ueberschreitung der Toleranzgrenze die Ausscheidung grosser Zuckermengen durch den Urin, während bei einem anderen Tier eine starke Ueberschreitung nur eine verhältnismässig geringfügige Glykosurie erzeugt.

3). Eine längere Zeit fortgesetzte Arsenzufuhr (Acidum oder Kalium arsenicosum) ruft bei ausgewachsenen Hunden eine beträchtliche Verminderung der alimentären Glykosurie, unter Umständen bis zur vollständigen Unterdrückung hervor.

4). Injektionen von Salvarsan in den angegebenen Mengen vermögen die alimentäre Glykosurie nicht zu vermindern, allerdings sind andere Dosierungen und andere Applikationsweisen in weiteren Versuchen zu erproben.

5). Der Adrenalin- bezw. Suprarenindiabetes wird durch Acidum arsenicosum nicht vermindert.

6). Mehrmals wiederholte Suprarenininjektionen steigern von Injektion zu Injektion die Mengen des durch den Urin ausgeschiedenen Traubenzuckers.

7). Eine Erklärung für den Wirkungsmechanismus des Arsens lässt sich zur Zeit noch nicht geben. Es können Verminderung der Resorption, Steigerung der zuckerzerstörenden Funktionen oder Vermehrung der Stapelung von Kohlehydraten — um nur die wichtigsten Möglichkeiten zu nennen — in Betracht kommen. [1]

---

(1) G. HIRATA Inaug. Diss. Greifswald 1909), hatte gefunden, dass unter Arsenwirkung die Langerhans'schen Inseln des Meerschweinchenpankreas erheblich an Volumen zunehmen. Ein Zusammenhang dieser Erscheinung mit der von mir beobachteten Verminderung der alimentären Glykosurie könnte als möglich in Betracht gezogen werden.

8). Die schon früher versuchte Arsenbehandlung des Diabetes mellitus würde durch die vorstehenden Versuche bis zu einem gewissen Grade eine experimentelle Stütze erfahren.

9). Die alimentäre Glykosurie bei Hunden eignet sich in hohem Grade zu experimentell therapeutischen Untersuchungen.

Die vorstehende Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr KOCHMANN ausgeführt.

Istituto Farmacologico della R^a Università di Parma
Diretto dal Prof^r G. Coronedi.

Ricerche farmacologiche comparative su l'isovalerianato di bornile e l'isovalerianato di isobornile.

D^re Gilberto Mei-Gentilucci
(Aiuto).

INTRODUZIONE

La valeriana (*Valeriana officinalis, fam : Valerianaceae*), molto usata dagli antichi medici, nota in tempi remoti anche ai profani per le sue virtù sedative, dopo un lungo periodo di quasi completo abbandono, pare torni oggi in onore.

Una volta si attribuiva l'azione della droga a due alcaloidi ai quali si era dato il nome di *valerianina* e *catinina*; poi si credette che essa agisse in virtù dell'acido valerianico che contiene e s'invocò specialmente il suo *odore* per spiegarne, massime in casi d'isterismo, l'azione attraverso fenomeni riflessi da esso provocati. Mayer (1) e Kionka (2) dimostrarono sperimentalmente che non è affatto vero che gli effetti siano da ascriversi allo speciale odore della droga e che l'acido valerianico, somministrato sotto forma di sale sodico, sia negli animali a sangue freddo che in quelli a sangue caldo, determina un quadro fenomenico diverso da quello dei preparati della droga *fresca*. Nella radice fresca di valeriana invero l'acido valerianico libero o manca o si trova in tenuissime proporzioni, quindi l'olio essenziale è neutro o debolmente acido e quasi inodoro. Mano mano invece che la radice invecchia si libera acido valerianico per saponificazione degli eteri nei quali figura e allora l'olio essenziale acquista odore nauseante, reazione acida netta. Quindi solo per spiegare l'azione dei preparati della droga secca si potrebbe invocare (ma solo in parte) l'azione dell'acido valerianico.

Bei einem Vergleich der Perioden I und II ergibt sich, dass das Versuchstier in Periode III absolut zwar grössere Zuckermengen, als in Periode I, relativ aber auf kg Köpergewicht berechnet, weniger erhalten hat, da sein Gewicht im Laufe von 2 Monaten von 6800 auf 8700 gr gestiegen ist. Infolge der relativ geringeren Zuckerzufuhr ist auch die Ausscheidung eine kleinere. In der II. Periode erhält das Tier absolut grössere Zuckermengen als in Periode I und relativ auch grössere Quantitäten als in Periode III, — die absoluten Werte sind annähernd gleich — trotzdessen ist die Ausscheidung in der II. Periode unter der Wirkung des Arsens wesentlich kleiner als in den beiden Normalperioden.

Die vermehrte Glykosurie in Periode III nach dem Aussetzen der Arsendosen erreicht zwar nicht die Höhe der I. Periode, aber einmal sind eben die relativen Zuckermengen der Einfuhr geringer und dann könnte man daran denken, dieses Minus gegenüber I auf den Einfluss des im Organismus sich noch geltend machenden Arsens zurückzuführen. Das Facit der an Hund VII angestellten Versuche ist demnach, — dass er *auf Arsenzufuhr bei alimentärer Glykosurie mit Verminderung derselben reagiert.*

Es war interessant, zu versuchen, ob sich mit *Salvarsan* ähnliche Ergebnisse erzielen liessen wie bei Anwendung des Acidum arsenicosum. Zu diesem Zweck wurden Hund IX und X eingestellt. Das Salvarsan wurde den Tieren intravenös verabfolgt. Das Uebrige ist aus der Tabelle ersichtlich.

	Hund IX ♂			Hund X ♀		
Datum	Gewicht	Urin	Bemerkungen	Gewicht	Urin	Bemerkungen
2. 8.	9300		Eingesetzt in den Käfig	6900		Eingesetzt in den Käfig
4. 8. 10h	9080	Kein Eiweiss Kein Zucker	Hat schlecht gefressen	6560	Kein Eiweiss Kein Zucker	Schlecht gefressen
12h			Subkutan 2,27 ccm 4 % iger Morphiumlösung 90,80 mgr, 1 cgr pro kilo) Danach 15 gr Traubenzucker pro kilo per os = 136 gr (278 ccm d. 49 % Lösung).			Subkutan 1 cgr Morphium pro kilo = 1.66 ccm der 4 % igen Lösung (66,5 mgr Morphium) Danach 15 gr pro kilo Traubenzucker per os (99.75 gr = 202 ccm der 49 % igen Lösung)

	Hund IX ♂			Hund X ♀		
Datum	Gewicht	Urin	Bemerkungen	Gewicht	Urin	Bemerkungen
5. 8.	8780	240 ccm Albumen Sacch + 6,82 % = 16,37 gr		6600	136 ccm. Alb. — Sacch. + 5,92 % = 8,05 gr	
7. 8.	8350	280 ccm Worm-Müller + Polarimetr. O		6340	128 ccm Worm-Müller + Polarimet. O	
8. 8.	8490	O. B.		6350	O. B.	
9. 8	8980	500 ccm	15 mgr Salvarsan pro kilo = 134,7 mgr (44,9 ccm d. 0,3 % Lösung)	7000	400 ccm	15 mgr Salvarsan pro kilo Tier = 105 mgr = 35 ccm d. 0,3 % igen Lösung
10. 8.	9600	250 ccm Worm-Muller schwach +		7150	728 ccm Alb — Zucker —	
11. 8.	9250	800 ccm Worm-Müller —		6800	780 ccm Alb — Zucker —	
12. 8	9010	572 ccm Worm-Müller schwach +		6850	602 ccm Alb — Worm-Müller schwach +	
13. 8.	9075	602 ccm Worm-Müller schwach +		6040	800 Alb + Worm-Müller negativ	
14. 8.	8600	650 ccm Alb + Worm-Müller schwach + 0,19 % = 1,24 gr	Erhalt 10 mgr Salvars. pro kilo = 86 mgr = 28,6 ccm d. 0,3 % Lösung	6000	800 ccm Alb + Worm-Müller + 0,47 % = 2,78 gr	Erhält 10 mgr Salvarsan pro kilo = 66 mgr in toto 22 ccm der 0,3 % Lösung
15. 8.	8700	295 ccm Urin Alb. — Worm-Müller —	5h 30' 5 mgr Morphium pro kilo = 43,5 mgr 1,1 ccm der 4 % ig Lösung 5' später 15 gr Zucker pro kilo = 130,5 gr Traubenzucker = 261 ccm d. 50 % ig Lösung	6630	405 ccm Katheterisiert Alb — Worm-Müller schwach + Polarim. O	5h p. m. 5 mgr Morphium = 33,15 mgr in toto = 0,82 ccm der 4 % ig. Lösung 5' später 15 gr. Zucker pro kilo = 99,45 gr i. t. = 199 ccm der 50 % ig. Lösung
16. 8.	9180	475 ccm Worm-Müller + 3,08 % 14,63 gr Traubenz.		6930	385 ccm Worm-Müller + Polar. 1,85 % = 7,12 gr	
18. 8.	8980	380 ccm Worm-Müller + 0,57 % 2,16 gr		6750	525 ccm Alb. — Worm-Müller + 0,19 % = 1,0 gr Zucker	

Oggi si sa che il disseccamento della radice di valeriana, alterandone profondamente la composizione, fa perdere alla droga gran parte del suo valore medicamentoso e che è bene usare i preparati della droga fresca. Da uno studio farmacologico di questi il KIONKA (l. c.) riprendendo le ricerche di BOCHK (3), POUCHET et CHEVALIER (4), GRISAR (5), BINZ (6) è arrivato alla conclusione che è all'*olio essenziale* contenuto nelle proporzioni del 1/2-2 % nella droga che si deve la sua azione.

Ma quale è la sostanza attiva dell'olio essenziale di valeriana? Esso è composto di un *terpene* $C_{10}H_{16}$, che forma un composto cristallizzato con acido cloridrico, di *borneolo* ed *isoborneolo* $C_{10}H_{18}O$, dei loro eteri: *acetico*, *formico*, *isovalerianico* e dell'*etere di borneolo* $C_{10}H_{17}.O.C_{10}H_{17}$ (7).

Il CHEVALIER (8) poi è riuscito ad estrarre dalla radice di valeriana fresca un *alcaloide* e un *glucoside*, che vi esistono in piccolissima quantità, ma sono assai attivi. Anch'essi alterabilissimi scompaiono in gran parte per il disseccamento della droga il che, unito alla saponificazione degli eteri del borneolo che si verifica nelle stesse circostanze, spiega esaurientemente la notevole differenza di attività tra i preparati della radice fresca e quelli della radice secca.

Di tutte le sostanze nominate non può dirsi a quale sia dovuta l'azione della droga e, più che altro, non può affermarsi se si possa parlare di uno solo o di vari principi attivi.

L'industria chimico-farmaceutica ha messo in commercio vari preparati (*etere borneol-isovalerianico*, *etere isoborneol-isovalerianico*, *etere borneol-valerianico*, *etere mentol-isovalerianico*, *dietilammide dell'acido valerianico* ecc.) che tendono a sostituire l'uso della droga, facilmente alterabile quindi incostante nelle sua azione.

Questi vari preparati finora — tranne che per opera del KIONKA (l. c.) — furono studiati più dal lato terapeutico che dal lato farmacologico. Questo io mi sono proposto di fare, cominciando tale studio con quello di due eteri isomeri: *isovalerianato di bornile* e *isovalerianato di isobornile*.

Data l'azione antagonistica che ho trovato tra i due, interessante specialmente perchè si tratta di due isomeri, di ciò mi occupo in questo lavoro.

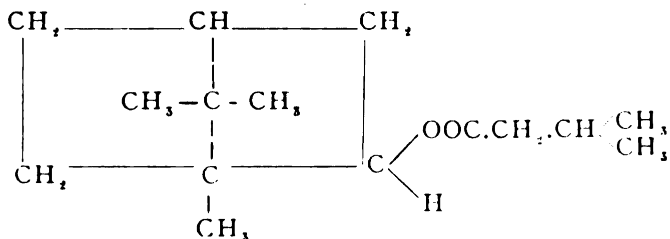
Per le esperienze eseguite sin qui mi sono valso dei prodotti che sono in commercio e a questo proposito sento il dovere di ringraziare le *Case Riedel* e *Bayer* che gentilmente mi hanno fornito il materiale di studio.

PRIMA PARTE. — RICERCHE SULL'AZIONE FISIOLOGICA DELL'ISOVALERIANATO DI BORNILE E DELL'ISOVALERIANATO DI ISOBORNILE.

I. — Isovalerianato di bornile.

In commercio va sotto il nome di « *Bornyval* ». Viene preparato dalla *Casa* J. D. RIEDEL di Berlino. È un liquido di densità 0,951 a 20° e che bolle a 255°-260° a pressione normale e a 150°-170° a 50 mm. di pressione. Insolubile in acqua è solubile nei comuni solventi organici e in olio.

La sua formula di costituzione, tenendo conto di quella assegnata da BREDT alla canfora, è la seguente:



A) ESPERIENZE NEGLI ANIMALI A SANGUE FREDDO.

Qui e in tutto il lavoro per brevità mi limiterò a riportare solo la descrizione di alcune esperienze tipiche scelte tra le numerosissime eseguite.

1) *Somministrazione della sostanza per via ipodermica.*

Rana esculenta di gr. 17 (T = 17° C).

Ore 12. — Iniezione nel sacco linfatico dorsale di gr. 0,085 di sostanza (pari a gr. 5 per kgr. di peso corporeo).
Appena eseguita l'iniezione la rana si agita un poco, ma torna subito calma.
» 12,30. — Presenta un po' di torpore nei movimenti.
» 13. — Idem. I riflessi sono aumentati.
Null'altro di notevole fino alle
» 19. — in cui si tralascia l'osservazione.
Il giorno successivo è normale.

Rana esculenta di gr. 21 (T = 17° C).

Ore 14. — Iniezione nel sacco linfatico dorsale di gr. 0,21 di sostanza (pari a gr. 10 pro kilo) Si scuote dopo l'iniezione, resta qualche minuto come eccitata.
» 15. — Sta ferma sotto la campana. Sembra narcotizzata. Messa

(1) Sull' argomento pubblicai già due note preventive (9 e 10).

però sul dorso si volta abbastanza prontamente. I riflessi sono prontissimi, energici. Null' altro degno di nota fino alle

» 21. — in cui, messa sul dorso, si rivolta stentatamente.
Si tralascia l'osservazione.

Il giorno successivo è normale.

Rana esculenta di gr. 23 (T = 17,5° C).

Ore 14. — Iniezione nel sacco linfatico dorsale di gr. 0,460 di sostanza (pari a gr. 20 pro Kilo. Si agita dopo eseguita l'iniezione.

» 15. — È debole.

Ore 16. — Non si muove spontaneamente, nè cerca di scappare se si toglie la campana sotto la quale si trova. Posta sul dorso si volta non prontamente. Il respiro è meno frequente. I riflessi sono aumentati.

» 17. — Stimolata tenta di saltare ma non vi riesce. Gli arti sono paretici e riesce appena a muoversi strisciando sul tavolo.

» 18. — Messa sul dorso non riesce a voltarsi. Riflessi tardi. Adoperando ripetutamente un forte stimolo si ha però ancora reazione abbastanza energica, ottenuta la quale bisogna che trascorrano alcuni minuti prima di aver risposta anche a stimoli dolorifici. Movimenti di deglutizione quasi cessati.

» 19. — La rana giace paralizzata. Aboliti i riflessi, i movimenti di deglutizione.

» 20. — Idem. Si mette allo scoperto il cuore che pulsa ancora con 30 battiti al minuto.

» 20,30. — Pulsazioni cardiache in N° di 28 al minuto.

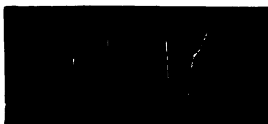
» 21. — Pulsazioni cardiache in N° di 24 al minuto.
Il gastrocnemio è eccitabile tanto direttamente che indirettamente.
Si apre il sacco linfatico dorsale e vi si trova parte della sostanza iniettata che ha determinato qualche fatto di irritazione locale, ma di lieve momento.

In altre rane e così pure nei rospi (*Bufo vulgaris*) con la stessa dose si ha sempre la morte e in stato di risoluzione muscolare completa. L'*ultimum moriens* è sempre il cuore che pulsa ancora parecchie ore dopo che l'animale è completamente paralizzato e s'arresta in fine in semidiastole.

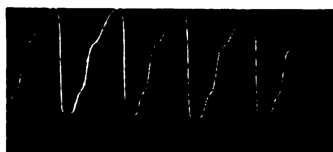
Le seguenti porzioni di cardiogramma valgano a dimostrare come l'azione cardiaca della sostanza sia tenue.

Cardiogrammi.

Metodo del cuore di rana sospeso alla Engelmann.
Rana esculenta di gr 29. Dose : gr. 0,5 di sostanza (= gr. 17,2 pro kilo).
T = 18° C



Normale



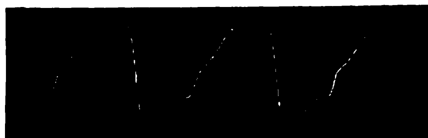
dopo un' ora dalla somministrazione della sostanza.



dopo due ore



dopo quattro ore



dopo cinque ore

In tutte le esperienze eseguite ho sempre trovato parte della sostanza introdotta nel sacco linfatico dorsale anche parecchie ore dopo l'iniezione. Quindi circa l'apprezzamento e le conclusioni concernenti l'azione fisiologica, sopra tutto per quanto riguarda il rapporto di proporzionalità fra la dose e la somma degli effetti ottenuti, tale circostanza mi ha impedito di poter eseguire ricerche accurate allo scopo e ho dovuto rinunziare all'intendimento di determinare in modo preciso la dose minima attiva e la dose mortale.

L'azione dell'etere isovalerianico del borneolo, che si esplica negli animali a sangue freddo solo per dosi relativamente molto alte, è adunque la seguente :

Quadro d'azione. — Si ha da prima scomparsa dei movimenti spontanei con aumento dei riflessi e, grado a grado, scomparsa anche dei movimenti di deglutizione (arresto del respiro) e dei riflessi, progressivo rallentamento delle pulsazioni cardiache e, in fine,

morte in stato di risoluzione muscolare completa. I muscoli sono sempre eccitabili sia indirettamente che direttamente. [Quest'assenza di azione periferica della sostanza fu confermata dal risultato di opportune esperienze eseguite su rane preparate alla Bernard.]

Meccanismo d'azione. — Tali fatti evidentemente dipendono da paralisi dei centri nervosi cerebro-spinali. Il midollo spinale viene però colpito solo per dosi molto alte e sempre tardivamente. Dosi piccole e intermedie lo risparmiano e allora la paralisi è limitata ai centri nervosi più elevati e nelle rane si verifica la perdita solo dei movimenti spontanei, accompagnata da esagerazione dei riflessi per la soppressa inibizione. Questo stato è spesso solamente transitorio e l'animale può rimettersi completamente.

La sostanza è solubile nei lipoidi; non fa quindi maraviglia che la sua sede di azione sia il sistema nervoso centrale.

2) *Somministrazione della sostanza per via respiratoria.* Essendo l'isovalerianato di bornile un liquido che possiede un certo grado di volatilità ho creduto opportuno di vedere se veniva assorbito per questa via.

Ho eseguito le ricerche sia ponendo sotto la campana ove stava la rana un batuffolo di cotone imbevuto della sostanza, sia racchiudendo l'animale in un recipiente di vetro collegato a mezzo di due tubi da un lato ad una pompa ad acqua, dall'altro ad una grossa provetta ove era una discreta quantità di isovalerianato di bornile. Nel liquido della provetta pescava un tubo di vetro dalla cui estremità libera penetrava l'aria quando si produceva aspirazione mediante la pompa. L'aria così arrivava all'animale dopo aver gorgogliato nella sostanza. L'aspirazione era fatta in modo che la respirazione dell'animale fosse regolare e tranquilla.

Riferisco il protocollo di un' esperienza.

Rana esculenta di gr. 25 (T = 18° C).

Ore 9.40. — Inizio dell'esperienza.
» 9.50. — La rana si porta ripetutamente gli arti anteriori sugli occhi.
» 10.20. — Sembra un po' meno vivace.
» 10.30. — Cresce il torpore. Respiro meno frequente.
» 11. — Torpore più marcato. Tolta dall'apparecchio dopo poco respira più frequentemente. Spicca poi un salto. Si pone di nuovo nella camera confinata e gradatamente tornano le condizioni di prima.
» 12. — Si toglie ancora dall'apparecchio. Rimane inerte sul tavolo; posta sul dorso non riesce a voltarsi. Riflessi vivacissimi. A poco a poco riesce a muoversi ma stentatamente.
» 12.30. — Si muove ancora stentatamente.

Nel pomeriggio i movimenti spontanei sono pure difficoltati e c'è tutt'ora aumento dei riflessi.

Il giorno successivo è normale.

L'isovalerianato di bornile è dunque assorbito per via respiratoria, determinando lo stesso quadro d'azione di quando è introdotto nell'or-

ganismo per via ipodermica. Esponendo di nuovo l'animale all'aria esso può rimettersi completamente.

B) ESPERIENZE NEGLI ANIMALI A SANGUE CALDO.

1) *Somministrazione della sostanza per via gastrica.* — Nei conigli somministrando la sostanza, emulsionata in acqua, in dosi di gr. 1-2 1/2-5-10 non ho osservato fatti degni di nota. Lo stesso si verifica ripetendo la somministrazione anche per parecchi giorni come ho fatto per studiare il contegno chimico-fisiologico di tale prodotto.

2) *Somministrazione della sostanza per via ipodermica.* — Ho allora voluto vedere se, somministrando la sostanza per via ipodermica, si riusciva ad ottenere nei conigli il quadro di azione che avevo osservato negli animali a sangue freddo. Dosi di gr 2-4 in un coniglio di gr. 2700 rimasero inefficaci. Adoperai così dosi maggiori.

Coniglio di gr. 2700.

Ore 15,57. — Iniezione ipodermica di gr. 5 di sostanza.
» 16,15. — L'animale è meno vivace.
» 16,30. — Sembra che abbia tendenza al sonno. Riflessi aumentati.
» 17. — Iniezione ipodermica di altri 5 gr. di sostanza.
» 17,30. — L'animale sta immobile, con gli occhi chiusi. Sembra che dorma: ma, stimolato, reagisce violentemente.
» 18,45. — Idem. Riflessi sempre molto vivaci.
Si tralascia l'osservazione.
Il giorno successivo è normale.

Come si vede l'azione cerebrale della sostanza si iniziava già per la dose di gr. 5 (= gr. 1,85 per kilogr. di peso corporeo). L'animale però ha tollerato una dose doppia (gr. 10 = gr. 3,7 pro kilo) rimettendosi completamente.

Per quanto non sia possibile, come precedentemente ho fatto notare, fare calcoli precisi, giacchè parte della sostanza rimane inassorbita nel luogo di applicazione, pur tuttavia si vede chiaramente che nei conigli occorre una quantità di sostanza, in relazione al peso corporeo, molto minore che negli animali a sangue freddo per determinare l'azione. Molto probabilmente ciò dipende dal diverso grado di sviluppo dei centri cerebrali tra questi animali. Nè deve sembrar strano che l'isovalerianato di bornile si adoperi nell'uomo a scopo terapeutico, in dosi che, in relazione, sono enormemente più piccole di quelle necessarie per determinare un quadro d'azione ben evidente nei comuni animali da esperimento.

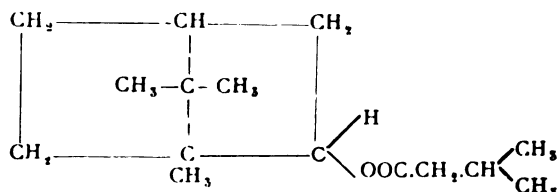
Per vedere fin dove si spingeva la tolleranza degli animali a sangue caldo per l'isovalerianato di bornile, onde non consumare troppa sostanza, mi sono servito di animali di più piccola taglia

(cavie, topolini bianchi [*Mus musculus*]) e solo in un topolino ho avuto la morte dopo due giorni dalla somministrazione del prodotto in dose corrispondente a gr. 40 per kilogramma di peso corporeo. Ma, al solito, anche qui non è il caso di parlare di rapporto tra dose ed effetti per essa ottenuti in modo preciso, perchè, rimanendo parte della sostanza non assorbita nel punto di applicazione, è forse inutile somministrare il prodotto oltre una certa quantità. Il quadro d'azione sia nei topolini che nelle cavie si è dimostrato sempre il solito.

II. — **Isovalerianato di isobornile.**

In commercio va sotto il nome di « *Ginovale* » e viene preparato dalla Casa F. BAYER. È un liquido di densità 0,952 a 15° e che bolle a 132°-137° a 12 mm. di pressione. Pochissimo solubile in acqua, si scioglie nei comuni solventi organici e in olio.

La sua formula di costituzione è la seguente :



tenendo conto della formula che all'isoborneolo assegna la maggior parte degli autori (Su ciò tornerò più oltre).

A) ESPERIENZE NEGLI ANIMALI A SANGUE FREDDO.

1) *Somministrazione della sostanza per via ipodermica.* — Scelgo nel giornale di laboratorio il protocollo di un'esperienza che riproduce chiaramente nei suoi particolari il quadro d'azione determinato da questa sostanza.

Rana esculenta di gr. 46 (T = 19° C).

Ore 16,19. — Iniezione nel sacco linfatico dorsale di gr. 0,12 di sostanza (pari a gr. 2,5 per Kgr. di peso corporeo).
» 16,22. — La rana appare eccitatissima.
» 16,23. — Scosse cloniche degli arti, poi tetano. Da questo momento si ripetono a brevissimi intervalli di tempo dei violentissimi accessi di convulsioni tonico cloniche spesso accompagnate da gracidio. Tra un accesso e l'altro ogni stimolo, anche lieve, detemina la comparsa di nuovi accessi.
Il periodo convulsivo è intensissimo fino alle
» 16,35. — in cui gli stati di quiete tra un accesso e l'altro vanno facendosi più lunghi e le convulsioni un po'meno violente.

Ore 17. — Convulsioni tuttora presenti, ma più rare. Posta sul dorso la rana ha convulsioni, ma non riesce a voltarsi subito.

» 18. — Accessi convulsivi sempre più rari, meno facilmente provocabili anche impiegando stimoli dolorifici.

» 19. — Paralisi, accompagnata da spasmo dei muscoli. Arti anteriori fortemente flessi, posteriori estesi. Movimenti di deglutizione sempre più rari.

Il mattino successivo la rana è trovata morta in stato di rigidità muscolare. Cuore arrestato in semidiastole. Muscoli eccitabili sia direttamente che indirettamente. Nel luogo d'iniezione c'è parte della sostanza introdotta che ha determinato solo lievissima irritazione locale.

Usando dosi maggiori (gr. 0.2-0.5-1) l'azione è sempre la stessa tanto nella rana che nel rospo. Talora si ha la morte in un accesso convulsivo. Non è mai dimostrabile (rane alla Bernard) un'azione sul sistema nervoso periferico e sui muscoli. Il cuore risente poco l'azione della sostanza. Nei periodi di quiete tra gli accessi convulsivi pulsa regolarmente, con frequenza un po'maggiore del normale. Poi, mano mano, le sue pulsazioni diminuiscono di frequenza e solo per forti dosi e dopo qualche ora si hanno fatti aritmici ben evidenti.

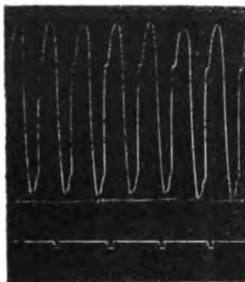
A illustrazione di quanto ho esposto riproduco le seguenti porzioni di

Cardiogrammi.

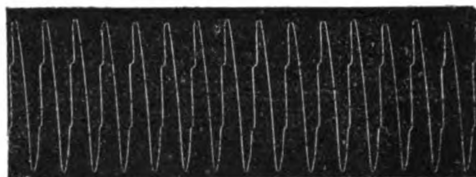
Metodo del cuore di rana sospeso alla Engelmann.

Rana esculenta di gr. 48 (T = 16°,5 C).

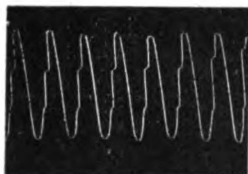
Dose gr. 0,10 di sostanza (= gr 2,08 pro kilo).



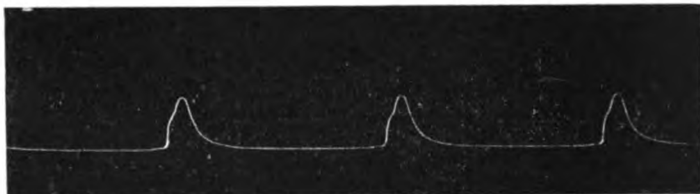
Normale



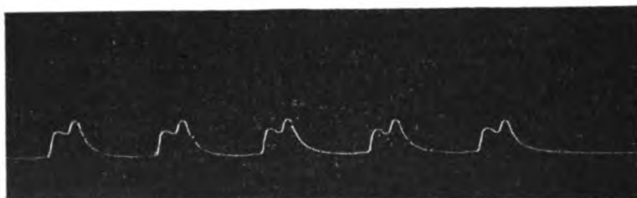
dopo un'ora dalla somministrazione della sostanza



dopo tre ore



dopo cinque ore



dopo sei ore

Riguardo all'*azione irritante locale* dirò che anche in questo caso, come ho già accennato, è dimostrabile ma non è intensa. Usando forti dosi si trova buona parte della sostanza introdotta nel sacco linfatico dorsale ; ma i fatti irritativi sono di poco momento, non certo superiori a quelli determinati dall'etere isomero studiato precedentemente. Ambedue le sostanze invero producono lieve senso di pizzicore sulla lingua e negli animali a sangue caldo (conigli, cani)

somministrate a forti dosi per via gastrica e per vari giorni, onde studiarne il contegno chimico fisiologico, non hanno mai determinato alcuna alterazione degna di nota nè nelle vie di assorbimento nè in quelle di eliminazione.

2) *Somministrazione della sostanza per via respiratoria.* — Anche l'isovalerianato di isobornile è assorbibile per questa via. Il quadro d'azione è lo stesso. Le rane e i rospi, nuovamente esposti all'aria possono rimettersi completamente.

Adunque il

Quadro d'azione dell'isovalerianato di isobornile è, negli animali a sangue freddo, fondamentalmente diverso da quello del suo etere isomero e si esplica per dosi minori, per quanto anche qui difficilmente ben precisabili con rigore, per le stesse ragioni esposte a proposito dell'isomero.

È ben vero che in entrambi i casi il quadro di azione si chiude con fenomeni di paralisi, ma questi sono accompagnati da contratture muscolari toniche nell'un caso (isoborneol-derivato) e da risoluzione muscolare nell'altro (borneol-derivato) e sono preceduti da un periodo di eccitazione così lungo ed intenso che domina nel quadro di azione e che invece mai si verifica in seguito alla somministrazione dell'isovalerianato di bornile. Si tratta di convulsioni tonico-cloniche violentissime che appaiono assai presto e che si mantengono per un lungo lasso di tempo ripetendosi in forma accessionale con brevissimi intervalli di tempo tra un accesso e l'altro. Le convulsioni sono spesso accompagnate nella rana da gracidii più o meno frequenti, più o meno intensi a seconda della dose ; spesso si ha opistotono. Nei brevi periodi di quiete tra un accesso e l'altro un lieve stimolo basta a provocare un nuovo accesso. Poi, mano mano, i periodi di quiete si prolungano e si arriva ad un momento in cui neppure stimoli dolorifici ridestano convulsioni e infine essi non valgono neanche a destare risposta ; cioè, pian piano, cessate le convulsioni, cessano anche i riflessi. Di pari passo si vanno facendo più rari e in fine si arrestano i movimenti di deglutizione. Si ha cioè il quadro paralitico. Il cuore solo ancora pulsa, ma più raramente. In fine si arresta in semidiastole. I muscoli sono sempre eccitabili sia direttamente che indirettamente.

Talora si ha la morte prima che si verifichi il quadro di paralisi durante un accesso convulsivo.

Meccanismo d'azione. — Anche l'isovalerianato di isobornile ha adunque azione sul sistema nervoso centrale cerebro-spinale. Questo però viene da lui assai eccitato.

Siccome l'isovalerianato di bornile determina all'inizio, come s'è visto, un aumento dei riflessi, si potrebbe credere che ciò stesse a testimoniare che anche tale sostanza eccita, sia pure in modo meno intenso, il midollo spinale prima che si inizi il periodo paralitico. L'aumento dei riflessi però si verifica mentre l'animale è in uno stato di torpore con diminuzione dell'attività motoria spontanea, quindi credo sia di tutt'altra natura, non cioè legato ad eccitazione spinale ma a paralisi dei centri d'inibizione. Il midollo, sottratto ai freni, risponde con maggior prontezza ed energia agli stimoli.

L'isovalerianato di isobornile ha invece certa ed intensa azione eccitante sul sistema nervoso centrale cerebro-spinale. Per provarlo maggiormente ho voluto vedere se l'*idrato di cloralio* dimostrava rispetto ad esso azione antagonistica.

Rana esculenta di gr. 17. (T = 18°).

Ore 17,14. — Iniezione nel sacco linfatico dorsale di gr. 0,10 di isovalerianato di isobornile.
» 17,20. — Gli accessi convulsivi, già iniziatisi alle 17,18 sono violentissimi, frequentissimi, spesso accompagnati da gracidio. Si iniettano allora gr. 0,05 di idrato di cloralio in 1 c.c. di soluzione fisiologica.
» 17,30. — I fatti convulsivi, che poco dopo l'iniezione sono diminuiti di intensità, vanno scomparendo.
» 17,45. — Non si hanno più convulsioni. Continua uno stato di risoluzione muscolare che alle
» 18,15. — è completa.
» 19. — Morte. Cuore arrestato in diastole.

L'esperienza è così dimostrativa che mi risparmio di commentarla.

B) Azione negli animali a sangue caldo.

1) *Somministrazione della sostanza per via gastrica.* — Anche di questa sostanza dosi di gr. 1-2 1/2-5-10 riescono inattive somministrate nel coniglio e nel cane mercè sonda gastrica, anche per vari giorni. Veduta mancare l'azione per queste dosi non le ho spinte più in alto, anche per non consumare troppo prodotto. Se la mancanza di comparsa del quadro caratteristico di azione dipenda solo da ostacolato assorbimento di questo etere del borneolo, e così del suo isomero, o da qualche altra causa discuterò nella seconda parte del lavoro che comprende le ricerche chimiche e chimico-fisiologiche sull'argomento.

2) *Somministrazione della sostanza per via ipodermica.* a) *Azione generale.* — Ho eseguito le esperienze sui topolini bianchi (*Mus musculus*) sulle cavie, sui conigli e ho osservato in essi lo stesso quadro d'azione che negli animali a sangue freddo.

Anche negli animali a sangue caldo questo prodotto si dimostra più attivo dell'isomero. Occorrono invero dosi minori per averne l'azione (gr. 1-1,4 *pro kilo* anzichè 1,8). Con tali dosi non si produce la morte degli animali in esperimento; morte che invece ho ottenuto nelle cavie, nei topolini per dosi di gr. 4-5 per ogni kgr. di peso corporeo. È necessario però insistere anche qui sulla circostanza che il calcolo della dose attiva e della dose minima letale non si può eseguire con rigore, per le ragioni ormai più volte esposte. Quindi alle cifre riportate non deve essere attribuito un valore assoluto, ma solo relativo in quanto cioè esse possono servire alla dimostrazione della maggiore tossicità di questo etere in confronto con l'isomero.

Riferisco il protocollo di una sola esperienza:

Coniglietto di gr. 325.

Ore 11,19. — Iniezione ipodermica di gr. 1 di sostanza (pari a gr. 3,07 p. Kgr. di peso corporeo).

» 11,24. — L'animale è invaso da un tremore di tutto il corpo, che va facendosi sempre più pronunziato fino a che alle.

» 11,26. — Scoppia un violentissimo accesso di convulsioni tonico-cloniche. Talora c'è opistotono, ma di brevissima durata. Prevalgono i fatti clonici. L'animale agita continuamente e con violenza gli arti e — tranne che in qualche momento di trisma — compie movimenti rapidi ed incessanti di apertura e chiusura della bocca spesso mordendo la lingua. Dall'orificio boccale fuories ce una spuma sanguinolenta che, insieme e tutti i fenomeni descritti, dà l'impressione di trovarsi di fronte a un vero e proprio accesso epilettico. Ogni tanto l'animale emette un grido. In certi momenti si conta il numero delle scosse convulsive di tutto il corpo (circa 40 al minuto) e dei movimenti d'apertura e chiusura della bocca (circa 50). La respirazione è molto ampia e frequente. Questo stato si mantiene fino alle

» 12,15. — In cui si nota una prevalenza dei fatti tonici sui clonici.

» 13. — Il numero e la violenza degli accessi sono andati man mano diminuendo e i riflessi si sono mostrati gradatamente sempre meno pronti.

Si interrompe l'osservazione.

» 14,30. — L'A è trovato morto, rigido in opistotono.

b) *Azione sul respiro.* — In un coniglietto di gr. 380, sotto l'azione di alte dosi frazionate (corrispondenti complessivamente a gr. 7,9 per kg. di peso corporeo) della sostanza, ho preso il tracciato del respiro, che riproduco, mediante uno dei comuni tamburini Marey. Come si vede le convulsioni sono apparse già dopo 5 minuti dalla prima somministrazionne di gr. 1 di sostanza. Il respiro irregolarissimo, com' è naturale, durante le convulsioni torna poi regolare e si

dimostra assai più ampio e sensibilmente più frequente del normale. Negli ultimi periodi va iniziandosi una tendenza all'arresto in fase espiratoria, che rappresenta l'esito finale dell'esperienza dopo una fase dispnoica intensissima che caratterizza il periodo agonico.

Pneumogrammi.

Coniglio di gr. 380. Dose complessiva gr. 3 (= gr. 7,9 *pro kilo*).



Normale. Nel tracciato del tempo è marcato un segno ogni due secondi.



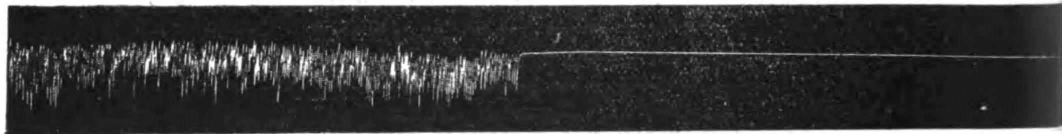
Durante e subito dopo il primo accesso convulsivo. Ore 16,19 — 5 minuti dopo la prima somministrazione di gr. 1 di sostanza.



Tendenza all'arresto in fase espiratoria. Ore 16,45 — dopo la dose complessiva di gr. 2.



La stessa più manifesta. Ore 17 — dopo la dose complessiva di gr. 3.



Dispnea agonica — Arresto in fase espiratoria. Ore 17.21.

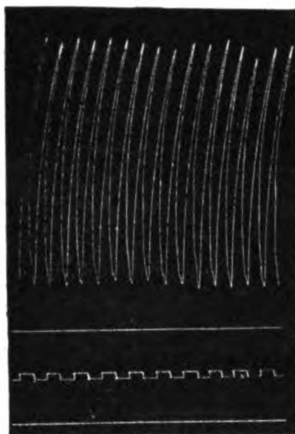
Altre volte si osserva invece una tendenza all'arresto a metà dell'inspirazione, che spesso rappresenta pure l'esito finale dell'esperienza. A dimostrazione di ciò riproduco porzioni di pneumogrammi ottenuti in un coniglietto di gr. 620 che ebbe fra tutto gr. 4 di sostanza (pari a gr. 6,45 pro kilo). In questo caso si vede bene che già prima che s'inizi il periodo convulsivo il respiro diventa assai più ampio e più frequente.

Durante il corso dell'esperienza ho osservato in questo animale, dopo un forte accesso convulsivo, le pupille assai midriatiche e

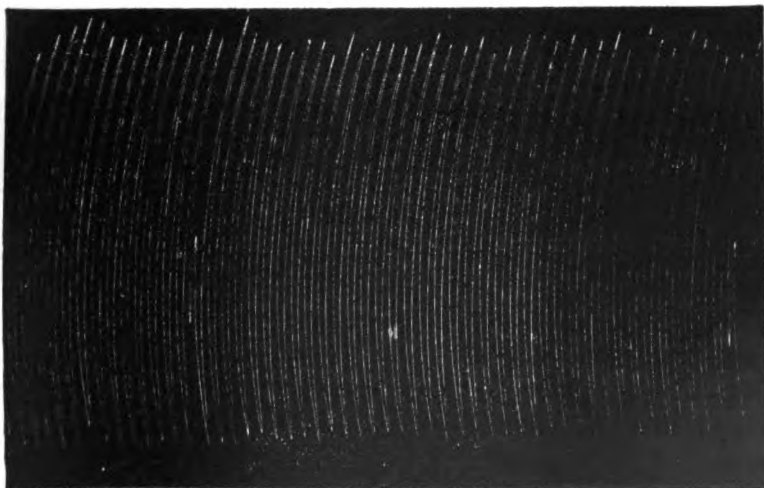
insensibili alla luce mentre era presente il riflesso corneale. Negli ultimi periodi dell'esperimento ho infisso un lungo ago nel cuore e ho osservato una notevole bradicardia ; ma, anche cessato il respiro, ho veduto che il cuore seguitava a pulsare ancora per 5 minuti (lentissimamente : 5-6 al minuto).

Pneumogrammi.

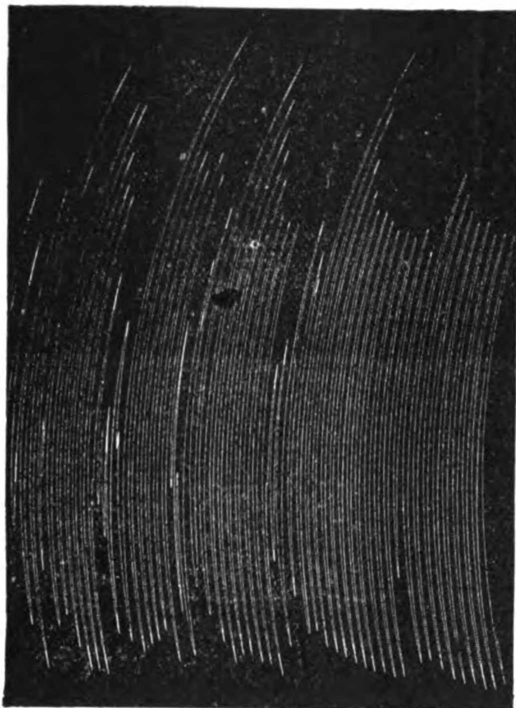
Coniglio di gr. 620. Dose complessiva : gr 4 (gr 6.45 *pro kilo*).



Normale.
Tempo : un segno ogni due secondi.



Prima dell'accesso consulviso.
Ore 15.48 — Quattro minuti dopo la prima somministrazione di gr. 1 di sostanza.



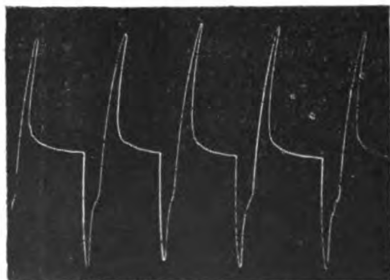
Durante e subito dopo un accesso consulsivo.
Ore 16,10 — dopo la dose complessiva di gr. 2.



Dopo un altro accesso convulsivo.
Ore 16,35 — dopo la dose complessiva di gr. 2,5 (cilindro a velocità maggiore).



Tendenza all'arresto a metà dell'inspirazione.
Ore 16.40 — dopo la dose complessiva di gr. 3.
Pulsazioni cardiache in N° di 72 al minuto.



La stessa più manifesta.
Ore 17 — dopo la dose complessiva di gr. 4.
Pulsazioni cardiache in N° di 6-7 al minuto.

Da quanto ho finora esposto si vede adunque che l'azione fisiologica dei due eteri isomeri è fondamentalmente diversa.

Questo fatto si presta fino ad essere dimostrato con opportune esperienze di

III. — **Antagonismo tra i due eteri isomeri.**

Si può dimostrare:

1°) *che animali avvelenati con dosi tossiche di isovalerianato di isobornile vengono salvati mediante somministrazione del prodotto isomero.*

2°) *che si riesce ad ottenere un miscuglio dei due eteri, in opportune proporzioni, che non determini nei comuni animali d'esperimento neppure un accenno a fatti convulsivi e nessun fenomeno marcato di paralisi.*

Su queste due conclusioni di una serie di ricerche eseguite allo scopo, riferisco un'esperienza sola, ma che ad un tempo le prova entrambe.

Cavia di gr. 395.

Ore 17.46. — Iniezione ipodermica d'un miscuglio costituito da gr. 1. di isovalerianato di isobornile e gr. 2. di isovalerianato di bornile.
» 18. — Nulla di notevole.
» 18.36. — Forse c'è una leggera tendenza alla sonnolenza. Null'altro di notevole fino alle
» 21. — in cui si tralascia l'osservazione.
Il giorno successivo l'animale è normale.

Che 1 gr. di isovalerianato di isobornile fosse in grado non solo di determinare il quadro d'azione ma di produrre fino la morte del l'animale lo dimostra l'esperienza che segue eseguita tre giorni dopo sulla stessa cavia.

Cavia dell'Esp. precedente.

Ore 17.22. — Iniezione ipodermica di gr. 1 di isovalerianato di isobornile.
» 17.27. — Inizio del periodo convulsivo, intensissimo.
» 18. — Morte durante un accesso.

*
* *

Tutti i fatti notati, benchè non sia questo certo il primo esempio in farmacologia di due sostanze isomere ad azione diversa, ingenerarono in me il desiderio di entrare un po'nel meccanismo di questa notevole diversità di comportamento dei due eteri rispetto alla loro azione fisiologica. Istitui allora la seguente serie di ricerche.

IV. — Indagini farmacologiche sulla causa della diversità d'azione dei due eteri isomeri.

Prima di tutto volli accertarmi che qualche fattore non avessi finora trascurato che avesse reso nelle mie ricerche molto manifesta una diversità di azione tra le due molecole, in effetto più apparente che reale.

Intendo parlare specialmente del *fattore dose* e del *fattore assorbimento*.

A) Influenza della dose.

1) *Isovalerianato di bornile*. — Poteva darsi che le dosi da me somministrate agli animali fossero state sempre troppo alte, tali cioè da determinare sempre un quadro di paralisi essendo stata ogni volta superata la dose eventualmente capace di determinare fatti di eccitazione.

Questo dubbio si mostrò infondato. Ho saggiato allo scopo le dosi più svariate dalle infime alle più alte. Qualche fatto d'eccitazione iniziale — neppure lontanamente paragonabile a quanto s'osserva per l'isomero — non dipende dall'entità della dose ma si verifica sempre in principio del quadro d'azione ed è forse più che altro legato a quel pò d'azione locale che la sostanza possiede e alla paralisi che essa determina dei centri nervosi cerebrali, la quale sempre domina il quadro è la prima che si produce (e la sola per dosi lievi) ed è accompagnata da aumento dei riflessi per soppressa inibizione.

2) *Isovalerianato di isobornile*. — Mi son domandato se, a dosi opportune, non si potesse verificare subito la paralisi dei centri nervosi cerebro-spinali senza il periodo d'eccitazione degli stessi. Adoperando anche qui le dosi più svariate fino alle più alte (non oltre però un dato limite perchè al di là di un certo *maximum* manca l'assorbimento della sostanza) ho potuto convincermi che il dubbio era infondato. La dose eccitante invero non è mai superabile, giammai cioè si verifica *ipso facto* la paralisi, che anzi spesso non si produce per nulla perchè gli animali muoiono talora durante un accesso convulsivo. Il periodo d'eccitazione è tanto più lungo e più intenso quanto maggiore è la dose. Quando adunque la paralisi chiude il quadro d'azione — dominato sempre da intensi fenomeni di eccitazione — bisogna ammettere che sia ad essi secondaria.

B) Influenza dell'assorbimento.

(Velocità dell'assorbimento. Quantità di sostanza assorbita).

Avviene forse che uno dei due prodotti, assorbendosi assai più lentamente dell'altro — quindi in minor quantità attraverso il tempo

— si trova in ogni singola unità di tempo in piccola concentrazione nel sangue arterioso, cioè in quella piccola concentrazione adatta per sviluppare un'azione eccitante sul sistema nervoso centrale? E l'altro invece, assorbendosi più rapidamente, si trova in forte concentrazione nel sangue arterioso fin dall'inizio sì da poter determinare subito la paralisi dei centri nervosi?

Non credo possa esser questa la causa della diversità d'azione dei due eteri. Di fatto, se ciò fosse, si dovrebbe forse verificare perfettamente l'opposto di quanto si verifica cioè: *a*) azione eccitante per l'isovalerianato di bornile che è quello che (nella rana questa differenza appare spiccata) determina più tardivamente il quadro d'azione e *b*) azione paralizzante per l'isovalerianato di isobornile che la determina presto (dopo 2-4 minuti).

Come mai poi una sostanza che appare così facilmente e prontamente assorbibile come l'isovalerianato di isobornile rimane inassorbita nel sacco linfatico dorsale della rana in discreta quantità non solo, ma in proporzioni non certo minori dell'isomero che sembra invece così lentamente, difficilmente assorbibile?

Può darsi che la differenza di assorbibilità tra i due eteri, che sembra così marcata ad un esame superficiale dei protocolli delle mie esperienze sugli animali a sangue freddo sia più apparente che reale. È probabile invero che entrambi i prodotti si assorbano con uguale velocità, o quasi, ma che il primo (isovalerianato di bornile) per agire sul cervello — organo così poco sviluppato negli animali a sangue freddo — in modo manifesto abbia bisogno di accumularsi un pò nel sangue arterioso; che invece l'isomero — il quale agisce più sul midollo spinale — trovi in tale organo di un animale così prevalentemente spinale come la rana le condizioni opportune per agire anche quand'è in piccola concentrazione nel sangue arterioso.

A favore di questa supposizione parla un dato di fatto, già esposto nel lavoro. Negli animali a sangue caldo l'isovalerianato di bornile agisce prima e in dosi relativamente molto minori che nella rana. Credo poi che non debba esser trascurata anche la circostanza che è assai più agevole colpire una diminuzione sia pur lieve del l'energia motoria volitiva d'un animale a sangue caldo, come inizio del quadro d'azione per giudicare dell'avvenuto assorbimento di una sostanza, che non una leggera diminuzione nella motilità spontanea della rana o del rospo. Per opera invece dell'isovalerianato di isobornile si producono fatti convulsivi subito intensissimi, il cui inizio non può mai sfuggire.

Osservo da ultimo che qualora la diversità d'azione dei due eteri isomeri fosse legata a una diversa velocità del loro assorbimento

non si spiegherebbero i risultati delle esperienze sull'antagonismo che l'isovalerianato di bornile esplica rispetto al suo isomero, dianzi riferite (somministrazione di un miscuglio dei due prodotti.) Si avrebbe invero prima un quadro convulsivo per azione della sostanza più rapidamente e in maggior copia assorbita e da ultimo solo una moderazione dei fatti d'eccitazione per l'entrata in circolo dell'isomero; ma non mai si verificherebbe la soppressione completa del periodo convulsivo somministrando un miscuglio delle due sostanze che non sono di tal natura da potersi a vicenda o sopprimere o sia pure attenuare l'azione, attraverso fenomeni d'antidotismo, per una reciproca loro neutralizzazione d'indole chimica o fisico-chimica.

Tutte codeste riflessioni mi hanno fatto rinunziare ad una serie di ricerche comparative sulle proprietà fisico-chimiche (come ad es sulla viscosità) delle due sostanze studiate, che in principio avevo in animo di eseguire. Non rinunzierò però in seguito a qualche ricerca in proposito, atta a stabilire anche l'eventuale diverso grado di solubilità di questi due prodotti nei lipoidi che, se fosse palese, mi pare potrebbe portare qualche luce su alcuni fatti da me osservati, ai quali neppure accenno data la mole del lavoro.

C) Influenza della differente costituzione chimica delle due molecole.

Non potendo il fattore dose e il fattore assorbimento spiegare i fatti osservati, bisognava ricercare nella differente costituzione chimica dei due eteri quale fosse la causa della lora diversità d'azione.

Essi differiscono chimicamente per essere l'uno l'etere isovalerianico del *borneolo* l'altro dell'*isoborneolo*. Quindi era logico pensare dapprima al caso più semplice e cioè che l'azione del borneolo e dell'isoborneolo fosse diversa nell'organismo e che tale caratteristica dell'alcool si mantenesse nell'etere rispettivo.

1° Influenza dell'azione singola dei componenti.

Da lungo tempo si sa che il *borneolo* non possiede nè l'attività nè la tossicità della canfora. Pellacani (11), Lippens (12), Stockmann (13) ecc. dimostrarono che esso determina, tanto negli animali a sangue freddo che in quelli a sangue caldo, paralisi più o meno pronunziata, che per piccole dosi si limita solo ai movimenti volontari e, per dosi più alte, si estende anche alla sensibilità e all'attività reflessa. La frequenza cardiaca diminuisce rapidamente e così pure l'ampiezza d'ogni singola pulsazione.

Noto anche che l'Hämäläien (14) osservò che il borneolo a dosi giornaliere di 1 2 gr. determina nei conigli gradatamente dimagrimento notevole, rigonfiamento torbido del rene e talora anche

qualche po' di degenerazione grassa nel fegato (ricordando subito che invece nessuno dei due eteri da me studiati, somministrati ad alte dosi per vari giorni, ha mai determinato nei vari organi degli animali d'esperimento alterazioni degne di nota).

Riguardo all'*isoborneolo* l'HÄMÄLAIEN s'è occupato, nel lavoro citato, del suo contegno nell'organismo, ma nulla ho potuto trovare nella letteratura circa la sua azione fisiologica.

Ho eseguito numerose esperienze comparative somministrando ad animali dosi determinate degli eteri in parola e ad altri dosi corrispondenti di borneolo e di isoborneolo. Naturalmente per dosi corrispondenti intendo *corrispondenti* non solo *in rapporto al rispettivo contenuto molecolare in peso dell'alcool nell'etere* ma anche *in rapporto al peso corporeo*.

Così ho studiato comparativamente 1) *l'azione generale*, 2) *la tossicità*, 3) *l'azione cardiaca*, 4) *l'azione sul midollo spinale* del borneolo, dell'isoborneolo e dei rispettivi eteri isovalerianici.

Mi limito a riportare le conclusioni con qualche commento e due tabelle.

1) *Studio comparativo dell'azione generale del borneolo, dell'isoborneolo e del loro rispettivo etere isovalerianico*. Da tale studio ho concluso che:

« *il borneolo e l'isoborneolo hanno un tipo d'azione simile, determinando un quadro fenomenico che si apre e si chiude con dei fatti di paralisi del sistema nervoso centrale cerebrospinale.* »

Qualche fatto iniziale di eccitazione è in parte dovuto a un po' d'azione locale delle due sostanze e forse poi più che altro a paralisi dei centri inibitori. Si ha invero contemporaneamente assenza di motilità volontaria con esagerazione dei riflessi.

2) *Studio comparativo della tossicità del borneolo, dell'isoborneolo e del loro rispettivo etere isovalerianico*. Ho concluso che:

« *tanto il borneolo quanto l'isoborneolo sono assai più tossici dei rispettivi eteri isovalerianici.* »

Ciò dimostra che l'introduzione dell'acido isovalerianico nella molecola dell'alcool ne diminuisce la tossicità. Spesso invero si osserva che lo stato di eterificazione attenua le proprietà farmacologiche dell'alcool.

3) *Studio comparativo dell'azione cardiaca del borneolo, dell'isoborneolo e del loro rispettivo etere isovalerianico*. Ho concluso che:

« *anche l'azione cardiaca del borneolo e dell'isoborneolo è assai attenuata negli eteri rispettivi.* »

Per l'azione dei due alcooli suddetti il cuore diminuisce subito la frequenza delle sue pulsazioni e presto ne risente la tossicità (1) (data la mole del lavoro mi risparmio dal riprodurne le grafiche relative). Come invece ho già dimostrato, in seguito alla somministrazione dell'isovalerianato di bornile e di isobornile il cuore resiste moltissimo nella sua funzione e, quand'anche ogni attività motoria spontanea, ogni attività rifessa sono cessate e l'animale non dà segni visibili di vita, il cuoricino seguita ancora a pulsare abbastanza regolarmente ed energicamente. Richiamo anche l'attenzione sull' esperienza, che ho riferito, eseguita su di coniglietto nel quale studiai il respiro sotto l'azione dell'isovalerianato di isobornile, osservando che il cuore era *l'ultimum moriens*.

4) ***Studio comparativo dell'azione sull'eccitabilità riflessa del midollo spinale del borneolo, dell'isoborneolo e del rispettivo etere isovalerianico.*** Riporto senz'altro due tabelle facendo solo notare che come stimolo applicavo una soluzione di acido acetico all' 1 $^0/_0$, avendo poi cura ogni volta di immergere la zampa della rana in acqua (che rinnovavo spesso) onde lavarla.

(1) Che il borneolo sia un veleno del cuore e lo paralizzi rapidamente è stato ancora una volta confermato dalle ricerche del LIPPENS (*De l'action du camphre et de ses dérivés sur le cœur de tortue normal ou empoisonné par l'hydrate de chloral*) pubblicate in questi *Arch.* vol. XXI — I-II, 119.

Tabella N° 1.

Rana esculenta di gr. 26 (*di confronto*)			Rana esculenta di gr. 30 (*scerebrata*) [Isovalerianato di bornile = gr. 16,6 pro kilo]			Rana esculenta di gr. 28 (*scerebrata*) [Borneolo = gr. 5,2 pro kilo] (1)		
Ora	Tempo di reazione	Osservazioni	Ora	Tempo di reazione	Osservazioni	Ora	Tempo di reazione	Osservazioni
17.25	0',3"		17.27	0'.3"		17.29	0'.5"	
17.30	0',3"		17.33	0'.4"		17.35	0' 5"	
17.37	0',4"		17.39	0',3"		17.41	0'.6"	
17.43	0'.3"		17.45	0'.3"	gr. 0,5 di sostanza	17.49	0',5"	gr. 0,14 di sostanza
17.59	0',4"		18.3	0'.4"		18.4	0',9"	
18.6	0',3"		18.8	0',3"		18.10	0',18"	
18.12	0',3"		18.14	0',3"		18.16	0' 25"	reazione debole
18.18	0',4"		18.20	0'.4"		18.22	0'.32"	id.
18.24	0'.3"		18.26	0',3"		18.28	0',35"	reazione debolissima
18.30	0'.3"		18.32	0'.4"		18.34	0',35"	id.
18.36	0'.3"		18.38	0',4"		18.40	—	non reagisce più
18.42	0',3"		18.44	0',6"				
18.48	0',3"		18.50	0',5"				
18.54	0' 4"		18.56	0',6"				
19.—	0'.3"		19.2	0',6"				
19.30	0',3"		19.32	0',6"				
20.—	0'.4"		20.2	0'.7"				
20.30	0',3"		20.32	0',7"				
21.	0',3"		21.2	0',8"				

(1) È notevole che già con questa dose di borneolo si abbia un'azione così rapida ed intensa, se si tiene conto del fatto che a gr. 16,6 pro kilo di isovalerianato di bornile, corrispondono gr. 10,5 pro kilo di borneolo cioè una dose doppia di quella somministrata alla rana.

Tabella N° 2.

Rana esculenta di gr 24 (*di confronto*)			Rana esculenta di gr 27 (*scerebrata*) [Isovalerianato di isobornile = gr. 3 pro kilo]			Rana esculenta di gr. 30 (*scerebrata*) [Isoborneolo gr. 1,89 pro kilo] (1)		
Ora	Tempo di reazione	Osservazioni	Ora	Tempo di reazione	Osservazioni	Ora	Tempo di reazione	Osservazioni
17	0',4''		17.2	0',5''		17.4	0'.6''	
17.6	0'.3''		17.8	0'.6''		17.10	0',6''	
17.12	0'.3''		17.14	0'.5''		17.16	0',7''	
17.18	0',4''		17.20	0',5''		17.22	0' 7''	
17.24	0'.3''		17.26	—	gr. 0,08 di sostanza	17.29	—	gr. 0.056 di sostanza
17.32	0',3''		17.36	0'.4''		17.39	0'.9''	
17.40	0'.4''		17.42	0',4''		17.44	0'.10''	
17.46	0'.4''		17.48	0',3''	scosse di tutto il corpo	17.50	0'.12''	
17.52	0'.5''		17.54	0',1''		17.56	0' 13''	
17.58	0',3''		18	0',1''		18.2	0'.15''	
18 4	0',3''		18.6	0',1''	reazione violentissima di tutto il corpo	18.8	0' 20''	reazione debole
18.10	0'.3''		18.12	0',1''	id.	18.14	0',21''	id.
18.16	0'.5''		18.18	0',1''	id.	18.20	0',19''	id.
18.22	0',3''		18.24	0',1''	id.	18.26	0',25''	reazione debolissima
18.28	0' 3''		18.30	0',1''	id.	18.32	0 ,23''	id.
18.34	0'.4''		18.36	0',1''	id.	18.38	0'.25''	id
18.40	0'.''3		18.42	0',1''	id.	18.44	0'.26''	id.
18.50	0',4''		18.52	0'.1''	id.	18.54	—	non reagisce più

(1) È questa la dose di isoborneolo corrispondente alla dose di gr. 3 pro kilo di isovalerianato di isobornile. (gr. 100 di isovalerianato di isobornile = gr. 63.23 di isoborneolo).

I dati delle precedenti tabelle sono così eloquenti per loro conto che ritengo inutile ogni commento in proposito.

Come questi anche i dati delle altre esperienze di questa serie sono, mi pare, abbastanza dimostrativi. Pur tuttavia non ho voluto chiudere questo capitolo delle mie ricerche senza eseguire qualche altra esperienza in proposito somministrando agli animali dosi di borneolo e di isoborneolo di gran lunga inferiori a quelle adoperate sin qui. Siccome i risultati sono stati fondamentalmente gli stessi non mi dilungo a riferire i relativi protocolli; credo invece non inutile, come critica al metodo comunemente seguito in casi consimili, fare in proposito la seguente osservazione.

Quando si tratta di voler vagliare l'azione di una sostanza organica complessa attraverso lo studio dell'azione singola, comparativa, dei suoi componenti, non si deve credere di mettersi nelle migliori condizioni di esperienza somministrando agli animali — *coeteris paribus* — la stessa dose in peso dei componenti come tali e dei componenti sotto forma del composto studiato [nel mio caso, ad es. di borneolo come tale e di borneolo sotto forma di isovalerianato di bornile] — Il metodo invero può dare risultati tutt' altro che attendibili perchè contiene un errore d'origine, basato sulla premessa non sempre fondata che il composto si scinda nell'organismo *ipso facto* e *totalmente* nei suoi componenti — Solo quando si sappia in modo sicuro che ciò si verifica il metodo può essere adoperato, non mai invece quando si tratti di prodotti che non siano totalmente assorbibili e dei quali s'ignori se nell'organismo si scindono e in quale misura si scindono. In questo caso l'unico metodo razionale da seguirsi credo sia quello di studiare l'azione singola dei componenti alle dosi più svariate dalle infime alle alte, per vedere se mai entro questi limiti esse sono in grado di determinare un quadro d'azione uguale a quello del loro rispettivo composto. Se il fatto si verifica si può tener prezioso conto della dose alla quale si è verificato onde inferire da essa piuttosto — con ragionamento inverso ma basato su premesse reali — (sia pure molto approssimativamente) la quantità di componenti che si liberano dalla sostanza composta nell'organismo.

5) ***Studio comparativo dell'azione generale dell'acido isovalerianico e dei suoi rispettivi eteri borneolico ed isoborneolico.*** Queste ricerche possono sembrare superflue tenendo conto del fatto che l'acido isovalerianico figura in entrambe le molecole studiate e ammettendo quindi *a priori* che sulla sua presenza nei due eteri non possa esser fondata la causa della loro diversità di azione. Ma io pensai — pur non ritenendolo probabile — che nell'organismo dei due eteri potesse scindersi l'uno e non l'altro oppure che essi si scindessero in proporzioni diverse. Allora nell'un caso sarebbe entrata in gioco l'azione dell'acido isovalerianico e non, o poco, nell'altro.

La letteratura, dalle più antiche ricerche di BOCK (l. c.) fino a quelle di MAYER (l. c.) e di HARRAS (15) m'informava che l'azione di tale acido nell'organismo, somministrato sotto forma di

sale sodico, è un'azione paralizzante sul sistema nervoso centrale (paralisi generale sviluppantesi gradualmente) e che solo a piccole dosi si ha un aumento dei riflessi, della frequenza del respiro, delle pulsazioni cardiache e qualche tremito muscolare.

Questi dati furono da me pienamente confermati. In nessuna delle svariate dosi adoperate di acido isovalerianico (sotto forma di isovalerianato sodico) ho trovato quella che determinasse un quadro di azione uguale a quello dei due eteri studiati. Data poi l'esiguità dei fatti d'eccitazione che si osservano talora (dosi piccole) non credo che su essi possa fondarsi la spiegazione dei fatti osservati a proposito dell'isovalerianato di isobornile.

*
* *

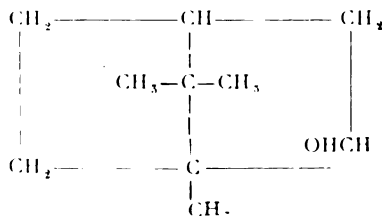
Tutto quanto ho osservato in questa serie di ricerche sull'azione singola dei componenti delle due molecole studiate se riesce *in parte* a far comprendere l'azione dell'etere borneol-isovalerianico (dico solo in parte perchè esso determina, è vero, come il borneolo un quadro di paralisi d'origine centrale, ma di paralisi che insorge tardivamente, che è più lieve, che è più cerebrale che spinale, e senza concomitante azione cardiaca se non lievissima) non delucida invece per nulla quanto si osserva per l'etere isoborneol-isovalerianico.

E allora, se i due eteri differiscono per contenere l'uno borneolo e l'altro isoborneolo e questi hanno un tipo d'azione così simile e cioè l'isoborneolo mai a nessuna dose, dalle infime alle più alte, è capace di provocare fatti convulsivi negli animali, perchè questi si producono e così violenti per azione del suo etere corrispondente? E perchè tanta differenza se i due alcooli sono eterificati con lo stesso acido?

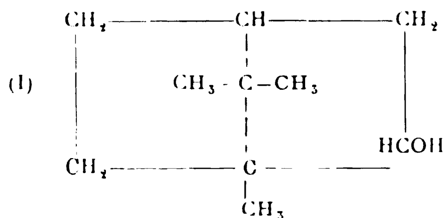
Per rispondere a tali domande io credo che bisogna tener conto di un altro fattore e cioè della

2° Influenza della diversa posizione nello spazio del radicale dell'acido isovalerianico nei due eteri.

Dire che le molecole dei due eteri studiati differiscono per contenere l'una borneolo, l'altra isoborneolo non è dir tutto. Di fatto avendo ben presente la formula di costituzione che si assegna al *borneolo:*



e all'*isoborneolo* (dalla maggior parte degli autori) :



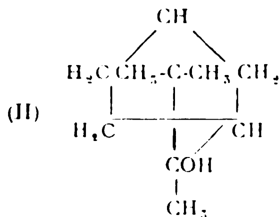
si vede che in esse è diversa, nello spazio, la posizione dell' ossidrile. I rispettivi eteri isovalerianici quindi differiranno per la differente posizione nello spazio del radicale acido.

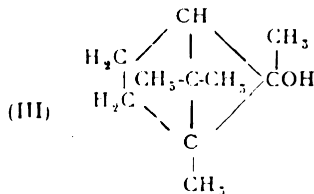
Mentre chimicamente nel dire che le due sostanze differiscono per essere l'etere isovalerianico l'una del borneolo, l'altra dell'isoborneolo è implicito che la posizione del radicale acido nelle due sia diversa, per il quesito farmacologico che mi son posto non è la stessa cosa ricercarne la soluzione nel fatto che le due molecole contengono due alcooli diversi o nell'altro che in esse varia la posizione del radicale acido nello spazio. Invero, mentre nel primo caso si pensa solo all'azione del borneolo e dell'isoborneolo cioè dei componenti delle molecole (previa la loro saponificazione nell'organismo) nel secondo caso si può invocare l'azione di tutto il complesso molecolare dei due eteri per sè, non per i loro componenti, pensando che la differente posizione del radicale acido nello spazio possa (senza certo pretendere di indagarne il meccanismo ultimo) imprimere alle due molecole un'azione fisiologica diversa. Nè ciò sarebbe strano. Due molecole, che variano solo per la posizione nello spazio del radicale acido, come hanno odore, punto di ebollizione ecc. diversi, così possono anche avere azione fisiologica diversa quale caratteristica proprietà molecolare, legata alla diversa orientazione degli aggruppamenti atomici nello spazio.

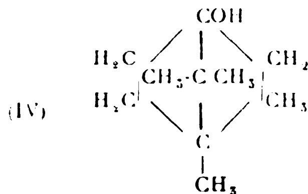
Di questo io credo si tratti. È probabile cioè che, benchè i due alcooli isomeri abbiano un azione fisiologica assai simile, dal loro processo di eterificazione sorgano due molecole stabili, non scindibili dall'organismo, con azione affatto nuova da quella degli alcooli dai quali derivano.

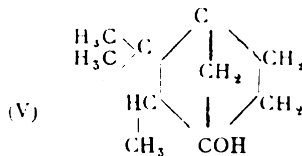
Noto che nel riprodurre la formula di costituzione dell'isoborneolo mi sono valso di quella che viene ad esso assegnata dalla maggior parte d gli autori. Non tutti invero ammettono che il borneolo e l'isoborneolo siano due stereoisomeri. Alcuni pensano che possa trat-

tarsi di isomeria strutturale. La questione non è ancora risolta e le altre formule assegnate all'isoborneolo sono le seguenti (16).

(II) 

(III) 

(IV) 

(V) 

Comunque stiano le cose, dato pure che l'isoborneolo sia un alcool terziario anzichè secondario, per quanto riguarda le mie ricerche resta sempre un fatto pieno di interesse e cioè che i due alcooli isomeri hanno fondamentalmente la stessa azione fisiologica e che una stessa causa chimica (loro eterificazione con lo stesso acido) dà luogo a due sostanze ad azione fondamentalmente diversa.

Sia che l'ossidrile diversifichi nel borneolo e nell'isoborneolo per diversa posizione nello spazio, sia invece per essere ossidrile alcoolico secondario nell'un caso e terziario nell'altro, ciò non è sufficiente ad imprimere alle due molecole proprietà fisiologiche diverse, che invece si manifestano marcatissime non appena l'ossidrile viene sostituito dal radicale del medesimo acido (isovalerianico).

Il fatto, così analizzato, mi sembra tanto interessante da ingenerare il desiderio di conoscere se sia legato soltanto al fenomeno generico *eterificazione* o all'altro specifico *eterificazione con l'acido isovalerianico*. Basta cioè perchè si originino due molecole ad azione antagonistica, come queste da me studiate, l'eterificazione dei due alcooli con uno stesso acido qualunque esso sia o è necessaria l'eterificazione proprio con l'acido isovalerianico ?

Preparerò vari eteri : formico, acetico ecc. del borneolo e dell'isoborneolo per eseguirne uno studio farmacologico comparativo (1).

---

(1) Riguardo al borneolo e ad alcuni suoi eteri ricerche di POUCHET e CHEVALIER (*C. R. Soc. Thérap.* sed 24 maggio 1905) e di LEGRAS

SECONDA PARTE. — RICERCHE CHIMICHE E CHIMICO FISIOLOGICHE.

Dalle ricerche esposte potei dunque concludere che l'isovalerianato di bornile e l'isovalerianato di isobornile hanno azione opposta sul sistema nervoso centrale cerebro-spinale dei comuni animali d'esperimento e che, per spiegare questa diversità di azione, non può invocarsi nè il fattore dose nè il fattore assorbimento nè l'azione fisiologica dei singoli componenti delle due molecole nell'organismo e che quindi tutto porti a pensare ad un'azione, in questo, di tutto il complesso molecolare delle due sostanze studiate piuttosto che all'azione del loro alcool ed acido rispettivo.

Per dimostrare giusta questa supposizione bisognava studiare il contegno chimico fisiologico dei due eteri in parola per vedere se essi venivano assorbiti ed eliminati immodificati. Prima di eseguire tali ricerche volli però accertarmi che le violente convulsioni ottenute costantemente negli animali in seguito alla somministrazione dell'isovalerianato di isobornile non dipendessero eventualmente da qualche impurità contenuta nel prodotto che, come ho detto, non era stato da me preparato bensì mi era stato fornito dalla CASA BAYER.

I. — Ricerche chimiche.

1) *Lavaggio dell'isovalerianato di isobornile con acqua. Studio farmacologico dell'acqua di lavaggio.* — Come prima ricerca agitai ripetutamente con acqua in un imbuto a rubinetto una determinata quantità di prodotto e studiai farmacologicamente l'acqua di lavaggio. Questa mi dette negli animali un quadro d'azione del tipo della sostanza studiata ma attenuato (1), dimostrandomi che si trattava di una lieve solubilità in acqua del prodotto (come ho già notato tra i suoi caratteri) e non di impurità solubile in esso contenuta, nel qual caso si sarebbe dovuto avere massima azione per l'acqua di lavaggio e minima per il prodotto così purificato; la cui attività invece non si dimostrò per nulla diminuita.

(*Thèse, Paris, Rousset,* 1905) parlano per un'influenza dell'eterificazione solo sull'intensità di azione del borneolo.

Come e quanto influisca l'eterificazione (con vari acidi) sulle proprietà farmacologiche dell'isoborneolo da nessuno è stato studiato. Questo appunto ho in animo di fare.

(1) Anche il RÖCHLING (17) aveva notato in un pesce (Cabacello), posto in una soluzione (satura a temperatura ambiente) di questo prodotto, forte aumento dell'eccitabilità riflessa, maggior profondità del respiro poi qualche accesso convulsivo e infine uno stato di paresi, fatti tutti che scomparivano mettendo l'animale in un bagno di acqua pura.

2) *Purificazione del prodotto per distillazione frazionata.* — L'isovalerianato di isobornile fornitomi dalla CASA BAYER bolle a 12 mm. di pressione in un intervallo di temperatura tra 132° e 137° C. Io volli distillarlo frazionatamente nel vuoto onde studiare farmacologicamente la porzione che bolliva in un grado. Raccolsi a questo scopo precisamente la parte che a 25 mm. di pressione bolliva a 154° C. Essa mi dette negli animali il solito quadro in tutte le sue modalità.

3) *Preparazione dell'isovalerianato di isobornile.* — Delle due ricerche precedenti avrei potuto fare a meno se avessi avuto a mia disposizione quantità sufficienti di isoborneolo e di acido isovalerianico per prepararmi dell'isovalerianato di isobornile puro. Lo studio farmacologico di questo si sarebbe allora potuto mettere a confronto con quello del prodotto fornitomi dalla CASA BAYER. Non avendo invece al momento che piccole quantità di isoborneolo e di acido isovalerianico temevo che non sarei riuscito a purificare bene il poco prodotto che avrei ottenuto. In seguito, dovendo tornare sull'argomento, adopererò prodotti da me preparati. Tuttavia, anche in tali condizioni, tentai la prova.

Scaldai una miscela in quantità stechiometriche di isoborneolo (gr. 6) e di acido isovalerianico (gr. 4) in tubo chiuso a 180° per 24 ore. Versai il prodotto della reazione in una capsulina scaldando a b. m. per eliminare l'isoborneolo non combinato. Agitai con acqua distillata, ripresi con etere, separai la soluzione eterea e la lavai ripetutamente con carbonato sodico poi con acqua. Feci seccare su cloruro di calcio, eliminai l'etere, distillai il prodotto nel vuoto (18).

L'azione dell'isovalerianato di isobornile da me preparato si mostrò fondamentalmente uguale a quella del prodotto fornitomi dalla CASA BAYER, ma un po'attenuata. Certo si trattava, come avevo preveduto, di prodotto un po'impuro di isoborneolo e l'azione paralizzante di questo moderava l'azione eccitante della sostanza sul sistema nervoso centrale. A riprova di ciò, inquinando di isoborneolo l'isovalerianato di isobornile fornitomi dalla CASA BAYER (vi si scioglie bene) vidi che la sua azione convulsivante viene notevolmente attenuata e più o meno a seconda della quantità di isoborneolo che vi si discioglie.

Convinto adunque che l'isovalerianato di isobornile, fornitomi dalla CASA BAYER, era puro, intrapresi lo studio del.

II. – Contegno chimico-fisiologico dei due eteri nell'organismo.

Nei dati della letteratura, anzichè una conferma, pareva esserci una prova contraria alla mia supposizione (che le sostanze studiate agissero almeno in parte per tutto il loro complesso molecolare più che per i loro rispettivi componenti) per lo meno per quanto riguarda una di esse, precisamente l'isovalerianato di bornile.

F. LEVY (19) infatti, dopo la somministrazione di tale prodotto nei comuni animali d'esperimento, riscontrò nell'urina di questi acido borneolglicuronico, il quale sta a testimoniare che in seno all'organismo prima viene operata la scissione della molecola in acido isovalerianico e borneolo e poi effettuata la sintesi di quest'ultimo con l'acido glicuronico.

1) *Scissione dell'isovalerianato di bornile nell'organismo ed eliminazione del borneolo accoppiato con l'acido glicuronico.* — Su tale punto, naturalmente, istituii le mie ricerche solo a scopo di conferma. Le riassumo con molta brevità dovendo poi intrattenermi nell'interpretazione dei fatti.

Trovai che realmente nell'urina di animali (conigli, cani) ai quali sia stata somministrata la sostanza per via gastrica si trova dell'acido glicuronico appaiato. Le urine di fatto presentano la reazione del furfurolo, dell'orcina, della floroglucina. Sono fortemente sinistrogire. L'acetato neutro di piombo dà un sale solubile con l'acido borneolglicuronico, che viene invece precipitato dall'acetato basico. Non ho eseguito altre ricerche in proposito (come ad es. la prova se dopo ebollizione prolungata con acido solforico in apparecchio a ricadere le urine diventano destrogire per l'avvenuta liberazione dell'acido glicuronico; la formazione del sale di zinco dell'acido borneolglicuronico con l'esame quantitativo del suo contenuto in Zn ecc.) perchè, trattandosi non della dimostrazione di un fatto ma di una semplice conferma, mi è sembrato superfluo insistervi più oltre. Così pure non mi preoccupai di vedere quale sorte toccava all'acido isovalerianico (se cioè veniva totalmente ossidato nell'organismo o in parte eliminato con l'urina e sotto quale forma) perchè per me l'essenziale era di vedere se realmente avveniva la scissione dell'isovalerianato di bornile nell'organismo, quindi l'aver rintracciato una delle due parti della molecola era sufficiente allo scopo.

Conclusi adunque, confermando i dati del LEVY, che: « *l'isovalerianato di bornile viene scisso dall'organismo* ».

2) *Scissione dell'isovalerianato di isobornile nell'organismo ed eliminazione dell'isoborneolo accoppiato con l'acido glicuronico.* Mi preoccupai subito di vedere se l'etere isomero sfuggiva alla scissione o se toccava anche a lui la medesima sorte. Ricerche del tutto analoghe eseguite somministrando la sostanza con sonda gastrica

ai conigli, ai cani mi dimostrarono che anche le urine di questi animali diventano sinistrogire e presentano marcatissime tutte le reazioni caratteristiche dell'acido glicuronico appaiato; mi fecero adunque concludere che: « *anche l'isovalerianato di isobornile viene scisso dall'organismo* ».

*
* *

Tali dati chimico-fisiologici non erano certo in accordo con i dati delle ricerche sull'azione fisiologica e, sull'interpretazione di queste, nulla avrei potuto concludere se mi fossi fermato a questo punto. Mi domandai invece subito se la scissione si operava nell'organismo *su tutta* la sostanza introdotta o solo *su parte* di essa e se una parte veniva assorbita ed eliminata senza essere scissa.

Nessuno si era preoccupato della cosa. Talora infatti, quando si tratta di prodotti di questo genere (derivati del borneolo), essendo ormai assodato dalle notissime ricerche di SCHMIEDEBERG e MEYER (20), BONANNI (21), THIERFELDER (22), MEYER e NEUBERG (23), FROMM e HILDEBRANDT (24), FROMM e CLEMENS (25), MAGNUS-LEVY (26), ed altri (27) che le sostanze del tipo della canfora si eliminano accoppiate con l'acido glicuronico, ci si accontenta di aver trovato tale combinazione glicuronica nelle urine e si conclude senza preoccuparsi di altro. Nel caso mio invece era essenziale procedere più oltre nello studio della questione.

3) *Eliminazione dei due eteri immodificati.* — Ecco quanto ho osservato in proposito.

Dopo somministrazione dei prodotti in parola nei cani, nei conigli per via gastrica, si riesce ad estrarre dall'urina con etere una sostanza liquida oleosa, dell'aspetto di quella introdotta ma in tenuissime proporzioni, pur avendo sempre cura di eseguire sull'urina numerose estrazioni con etere. Data la scarsità di sostanza estratta dall'urina (anche dopo somministrazione di parecchi grammi di prodotto, e per vari giorni, avendo sempre l'avvertenza di eseguire le ripetute estrazioni con etere sull'urina fresca) non era possibile purificarla per identificarla magari soltanto esaminandone l'indice di rifrazione.

In seguito eseguirò ricerche con maggiori quantità di sostanza e con un numero maggiore d'animali. Per ora ecco il metodo adoperato per l'identificazione delle sostanze estratte dalle urine.

Aggiungendo ad esse soda alcoolica e scaldando, mano mano che avveniva la saponificazione, sentivo svolgersi intenso odore di borneolo (e rispettivamente di isoborneolo). Eliminato tutto il borneolo o l'isoborneolo mercè ripetuti lavaggi con etere (evaporando qualche goccia di soluzione eterea in un vetrino da orologio rimaneva un residuo bianco, cristallino che scompariva scaldando il vetrino. In seguito ricupererò il borneolo e l'isoborneolo per purificarli e misurarne il punto di fusione) acidificavo la soluzione acquosa del residuo (isovalerianato sodico) con acido solforico.

Si sentiva subito il caratteristico odore dell'acido isovalerianico, che andava diventando sempre più chiaro per azione del calore. Una cartina di tornasole posta a cavaliere sul tubo da saggio si colorava in rosso mano mano che si liberava tale acido. Facendo sciogliere questo nell'etere aggiunto nella stessa provetta, separando indi lo strato etereo, eliminando l'etere ed aggiungendo acido solforico ed alcool ottenevo l'isovalerianato d'etile dal grato odore di mele. Naturalmente l'identificazione di questo acido sarebbe riuscita meglio facendone il sale di zinco o d'argento ; ma fino ad oggi non ho avuto quantità di materiale puro sufficiente a farmi intraprendere questa ricerca con sicurezza di risultato. Comunque dalle ricerche finora eseguite mi pare di poter concludere che :

« *è vero che i due eteri studiati si scindono nell'organismo, ma ciò avviene in parte : una porzione di essi sfugge alla scissione, si assorbe, circola come tale ed è rintracciabile nelle urine* ».

Questa parte, come abbiamo veduto pur non potendola precisare, è certo *piccola*. Quale valore si può dare ad essa per l'interpretazione dei risultati delle esperienze sull'azione fisiologica dei due prodotti studiati ?

Per rispondere esaurientemente alla domanda bisognerebbe eseguire delle ricerche quantitative determinando il rapporto fra la parte degli eteri in parola che viene scissa nell'organismo e la parte che si assorbe e si elimina immodificata.

Ma anche senza tale dato e benchè queste ricerche chimico fisiologiche prese a sè dànno poca luce, pure in un raffronto con quelle sull'azione fisiologica ne acquistano valore e, nel tempo stesso, le illuminano ; cosicchè i risultati di entrambe le serie di esperienze, confortandosi a vicenda, sopperiscono a quanto, preso isolatamente, è o insufficiente o poco dimostrativo.

Prima di eseguire qualche raffronto in proposito è necessario che io esponga un altro dato delle mie ricerche chimico-fisiologiche che porterà pure qualche luce sull'interpretazione dei fatti.

4) *Ricerca dei due eteri nelle feci.* — Esaurendo con etere le feci degli animali, ai quali sono state somministrate per via gastrica le sostanze in parola, eliminando l'etere e trattando il residuo con soluzione di carbonato sodico al 10 $^0/_0$ (per salificare tutti gli acidi grassi liberi) poi estraendo di nuovo con etere si finisce per ricuperare parte delle sostanze introdotte.

*
* *

Le esperienze sull'azione fisiologica mi hanno dimostrato che somministrando i due prodotti per via gastrica ad es. ai conigli

non si riesce, almeno con le dosi che io ho adoperato, ad avere il quadro d'azione che invece costantemente si ottiene introducendoli nel tessuto adiposo sottocutaneo a dosi molto minori.

Basandomi sui risultati delle ricerche chimico fisiologiche credo che il fatto possa essere interpretato come segue. Introducendo le sostanze per via gastrica parte di esse si perde, cioè viene sottratta all'azione, perchè passa come tale nelle feci, una parte viene scissa in acido isovalerianico e borneolo (o rispettivamente isoborneolo) e questi ultimi s'accoppiano con l'acido glicuronico ed escono sotto questa forma con le urine, una parte infine viene assorbita ed eliminata come tale. Questa parte è forse piccola e, mano mano che si assorbe, procedendo di pari passo la sua eliminazione, forse non arriva mai ad essere nel sangue arterioso nella concentrazione necessaria per determinare l'azione. Probabilmente invece introducendo le sostanze per via ipodermica la quantità di esse assorbita come tale è maggiore, tanto da potersi trovare nel sangue arterioso nella concentrazione voluta per determinare l'azione. La cosa non può recar maraviglia se si tien conto di una spiccata proprietà di questi eteri. Intendo parlare del loro lipotropismo. Per questo, è facile che nel pannicolo adiposo sottocutano essi trovino condizioni più adatte per il loro assorbimento che non nel tubo gastro-enterico.

Cade allora qui opportuna una riflessione. Studiando il contegno chimico-fisiologico di una sostanza è consuetudine di somministrarla per via gastrica ed io questo ho eseguito anche perchè, volendo confermare i risultati ottenuti da altri autori, dovevo percorrerne la medesima via. Ma si possono sempre utilizzare i dati chimico-fisiologici ottenuti studiando il contegno di una sostanza somministrata per questa via per spiegare l'azione che la stessa manifesta quando venga introdotta nel tessuto cellulare sottocutaneo? No certamente. Quindi in seguito, dovendo tornare sull'argomento, riprenderò più ampiamente la questione, curandomi specialmente di vedere *se anche quando vengono introdotte nell'organismo per via ipodermica le sostanze in parola sono in parte scisse* (potrebbe darsi invero che nel sangue e nei tessuti questi eteri trovassero condizioni meno adatte per la loro saponificazione che nell'apparato gastro-enterico) e, in caso, *se l'eventuale rapporto tra la parte scissa e la parte che viene assorbita ed eliminata immodificata è uguale o non nei due casi* (somministrazione per via gastrica e per via ipodermica). Tuttavia fino da ora qualche ricerca in proposito ho già voluto tentare.

5) *Eliminazione dei due eteri immodificati dopo loro introduzione nell'organismo per via ipodermica.* Ho voluto vedere solo se dopo somministrazione delle due sostanze per via ipodermica la parte di

esse che come tale viene eliminata con le urine era abbondante cioè in modo ben manifesto maggiore che quando le stesse vengono introdotte nello stomaco. I risultati finora ottenuti mi hanno dimostrato che anche in questo caso tale quantità è molto scarsa.

Quindi nel momento attuale io posso concludere che « *le sostanze studiate vengono assorbite in parte come tali, ma la quantità di esse che fuoriesce dall'organismo con l'urina è piccola anche quando siano introdotte per via ipodermica.* »

*
* *

Sentendo che la quantità di prodotti immodificati ricuperabili dall'urina è piccola può restare al momento attuale delle mie ricerche qualche dubbio sull'interpretazione dei fatti : può cioè sembrare che io dia ad essa troppo grande valore per spiegare i risultati delle esperienze sull'azione fisiologica.

Questo dubbio è venuto anche a me nel corso delle presenti ricerche e allora, non potendo subito allargare e completare le indagini chimico-fisiologiche sull'argomento, ho cercato di escogitare almeno un mezzo per dare, se era possibile, ai risultati di quelle già eseguite il giusto valore necessario. Ho cercato cioè di aggredire indirettamente la questione, proponendomi la risoluzione del seguente quesito : se è vero che quelle piccole quantità di prodotti ricuperate dalle urine, hanno agito, prima di essere eliminate, sul sistema nervoso centrale degli animali adoperati allo scopo determinando in essi il loro quadro d'azione caratteristico, si deve poter riprodurre lo stesso quadro applicando direttamente i due eteri sulla zona corticale psico-motrice del cane.

AZIONE DELLE DUE SOSTANZE APPLICATE DIRETTAMENTE SULLA ZONA CORTICALE PSICO-MOTRICE DEL CANE.

Trascurando per il momento tutti i particolari che potranno in seguito formare oggetto di ricerche speciali, ma che non mi servivano allo scopo propostomi, ho voluto solamente vedere se l'isovalerianato di isobornile applicato direttamente sul giro sigmoideo del cane era capace di determinare in questo la sua azione convulsivante e se ciò invece mancava per l'applicazione dell'isomero. Non mi son quindi curato di vedere se e quanto quest' ultimo diminuiva l'eccitabilità elettrica corticale. Non l'ho fatto anche per mettermi in condizioni tali di esperienza da render questa al massimo grado

semplice. Si sa invero come talora siano discordi i dati che si ottengono studiando l'azione di una sostanza direttamente applicata sulla corteccia. Per molte cause sia di indole tecnica, sia inerenti agli animali da esperimento, cause che spesso completamente ci sfuggono, si hanno talora, in questo genere di ricerche, risultati erronei che, se sempre un po' disorientano, nel caso mio avrebbero recato non lieve danno all'interpretazione dei fatti. Cosi ho voluto saggiare l'azione delle due sostanze in uno stesso animale. Dovevo perciò tralasciare lo studio di troppi particolari.

Le sostanze in parola sono quasi insolubili in acqua, ma sono sostanze lipotrope, onde io potevo adoperarle come tali e così era bene fare per mettersi nelle condizioni di esperienza più vicine alla realtà. Poteva esserci un inconveniente. Le sostanze suddette hanno un po' di azione irritante locale; questa poteva determinare, attraverso un'irritazione dei centri nervosi corticali, fatti convulsivi per conto suo. Allora pensai di adoperare prima l'isovalerianato di bornile che mai, somministrato agli animali, aveva determinato in essi convulsioni. L'intensità dell'azione locale invero, scarsa in entrambe le sostanze, non è maggiore nell'una che nell'altra, quindi, in caso, si sarebbero dovute avere convulsioni per tutt'e due. Si poteva anche pensare che, se non avesse determinato fatti convulsivi per l'azione locale, l'isovalerianato di bornile, somministrato prima, avrebbe invece, trattandosi di sostanza paralizzante, diminuito l'eccitabilità elettrica corticale e forse al punto che la seconda sostanza, convulsivante, applicata dopo, avrebbe trovato un terreno poco adatto per esplicarvi la sua azione. Ma poteva darsi che tutto si limitasse ad una comparsa più tardiva del suo quadro di azione. Se invece questo non si fosse prodotto, avrei fatto l'esperimento in un secondo cane.

Fatto così il piano dell'esperienza, l'eseguii e ne riproduco ora il protocollo.

Cane giovane del peso di Kgr. 5.

Viene operato, previa narcosi con cloralio e morfina somministrati per via endoperitoneale, di trapanazione del cranio in corrispondenza della zona psico-motrice di sinistra. Scoperta la dura madre e frenata l'emorragia la breccia viene ricoperta di un tampone imbevuto di soluzione fisiologica a 38°. Sopra il tampone si accolla il lembo cutaneo fissandolo con un punto di sutura. Si copre l'animale e lo si tiene in ambiente caldo per due ore perchè si rimetta dalla narcosi e dalle immediate conseguenze del trauma. Trascorso questo periodo di tempo si procede all'

A) *Applicazione dell'isovalerianato di bornile.* — Incisa la dura madre la sostanza viene ripetutamente applicata con un sottilissimo pennellino di martora sul giro sigmoideo. Non si osserva alcun fatto degno di nota. Si ripete l'applicazione pure con risultato negativo. Si asporta la sostanza lavando con soluzione fisiologica a 38° e, trascorso un pò di tempo, si procede all'

B) *Applicazione dell'isovalerianato di isobornile.* — che si esegue nello stesso modo. Circa due minuti dopo la prima ed unica applicazione scoppia un violento attacco emiepilettiforme, che dura parecchi minuti.

L'esperienza è così dimostrativa che non ha bisogno di commenti. Così ora mi pare che si possa dare più valore alla piccola porzione delle sostanze studiate che esce immodificata dall'organismo con le urine. D'altronde, guai se, in tesi generale, si dovesse sempre solo da quanto si riesce a ricuperare di un farmaco, sotto qualsiasi forma, dopo che ha agito nell'organismo, argomentare del suo meccanismo di azione e sopra sutto della quantità che ne è stata assorbita. Nel caso mio, ad esempio, non si può e non si deve perchè la sostanza ricuperabile dall'urina è in piccola quantità inferirne che scarsa debba essere anche la quantità dei prodotti che viene assorbita come tale. La via renale non è l'unica via di somministrazione dei farmaci e qui specialmente, trattandosi di sostanze che posseggono un certo grado di volatilità, che vengono quindi assorbite per la via respiratoria (come ho dimostrato nella prima parte del lavoro) non è improbabile che esse abbandonino anche l'organismo per la medesima via, che cioè vengano in parte eliminate con l'aria espirata. È codesto un altro lato della questione che formerà oggetto di speciali mie ricerche successive.

*
* *

Come ultima considerazione generale da tutti i risultati delle esperienze da me eseguite può trarsi la seguente.

Bisogna andar cauti nel giudicare dalla composizione di una molecola organica complessa sia pure approssimativamente, quale potrà esserne l'azione fisiologica. Tener conto in modo troppo esclusivo, a questo scopo, dell'azione che hanno sull'organismo i componenti che figurano in una molecola può trarre in inganno. Talora il composto può presentare un'azione molto diversa, perfino opposta di quella delle sostanze che lo compongono perchè può agire più per sè che per i suoi componenti.

Una stessa causa chimica (eterificazione col medesimo acido) può determinare, farmacologicamente, due effetti diversi su due sostanze ad azione fisiologica uguale. Nel caso mio ciò si è verificato per l'eterificazione con l'acido isovalerianico del borneolo e dell'isoborneolo.

CONCLUSIONI

1 *L'isovalerianato di bornile e l'isovalerianato di isobornile, benchè isomeri, determinano, sia negli animali a sangue freddo che in quelli a sangue caldo, un quadro d'azione profondamente diverso.*

Agiscono entrambi (lipotropi) sul sistema nervoso centrale cere-

bro-spinale, che viene paralizzato dal primo prodotto, energicamente eccitato dall'altro (convulsioni tonico-cloniche intensissime [1]).

Animali avvelenati con dosi letali di isovalerianato di isobornile vengono salvati mediante somministrazione del prodotto isomero.

2 *La diversità di azione delle due molecole non dipende da diversa azione dei loro rispettivi componenti. In entrambi gli eteri l'acido è uguale e i due alcooli (borneolo ed isoborneolo) benchè diversi hanno la stessa azione fisiologica, paralizzante sul sistema nervoso centrale cerebro-spinale. Essi posseggono inoltre un'azione cardiaca che è quasi perduta negli eteri rispettivi, nei quali è poi assai minore la tossicità.*

Questi fatti parlano più per l'azione di tutto il complesso molecolare dei due eteri che per quella dei rispettivi loro componenti.

3 *Infatti benchè le due molecole non offrono una grande resistenza ai poteri di scissione dell'organismo (vengono da esso saponificate e il borneolo e rispettivamente l'isoborneolo vengono eliminati con le urine accoppiati con l'acido glicuronico) pure tale scissione non si compie su tutta la sostanza introdotta nell'organismo, bensì solo su parte di essa. Un'altra parte sfugge alla saponificazione, si assorbe, circola, si elimina con l'urina immodificata.*

4 *La quantità così eliminata appare piccola, ma che non sia destituita di importanza nel determinare nei comuni animali d'esperimento, prima di essere eliminata, la sua azione caratteristica lo dimostra il fatto che, applicando direttamente i due eteri sulla zona corticale psico-motrice del cane, si riproduce il loro quadro d'azione profondamente diverso l'uno dall'altro.*

È d'altronde probabile che la quantità di tali eteri che abbandona l'organismo con l'urina sia piccola perchè ne sfugge contemporaneamente una parte attraverso altre vie d'eliminazione ed in special modo attraverso la via respiratoria. Si tratta invero di sostanze che posseggono un certo grado di volatilità e che per la stessa via sono facilmente assorbite.

---

(1) Queste due sostanze, come ho detto nel lavoro, si adoperano in terapia come surrogati dei preparati di valeriana. Per la profonda diversità nello sviluppo del sistema nervoso centrale tra gli animali impiegati e l'uomo, se non può neppure dirsi quale potrebbe essere la loro azione nel sano, tanto meno sarebbe lecito riportare senz'altro i risultati delle mie ricerche nel campo della pratica medica fino magari a maravigliarsi che una sostanza ad azione così intensamente eccitante sui centri nervosi come l'isovalerianato di isobornile venga impiegata in terapia con le stesse indicazione dei preparati di valeriana. Molto spesso in farmacologia si hanno esempi di questo genere, solo in apparenza profondamente contraddittori, e bisognerebbe eseguire accurate ricerche allo scopo prima di essere autorizzati a fare qualunque affermazione sull'argomento.

Non è poi inverosimile che, per il loro spiccato lipotropismo, questi prodotti restino in parte fissati nei lipoidi del sistema nervoso centrale e dell'organismo in genere, permanendo in esso, venendo scissi man mano e, in parte, anche dopo aver esplicata l'azione.

Questo darebbe tutt'un altro significato, nel mio caso, ai reperti urinari, e potrebbe spiegare come, in generale, non si debba sempre attribuire un valore troppo assoluto ai risultati delle ricerche sul contegno chimico-fisiologico di molecole organiche complesse per spiegare le modalità e il meccanismo della loro azione ; risultati che, apparentemente, possono talora anche essere in aperto contrasto con quelli che derivano dalle ricerche sull'azione fisiologica delle stesse. Solo istituendo entrambe le serie di esperienze e vagliandone comparativamente i dati, essi possono illuminarsi e confermarsi a vicenda, anche quando, presi isolatamente, sembrano privi di importanza o, per lo meno, poco dimostrativi.

Su queste ultime questioni nulla mi sento autorizzato ad affermare prima di aver istituito opportune ricerche allo scopo.

BIBLIOGRAFIA.

(1) H. MAYER. — Untersuchungen über eine toxische Wirkung der niederen Fettsäuren. *Archiv. f. exp. Path. u. Parmak.* Bd. XXI, S. 119.

(2) H. KIONKA. — Die Wirkung des Baldrians. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie.* Vol. XIII, 1904, 17.

(3) E. BOCHK. — Experimente über die Wirkungsweise der Radix Valerianae. *Inauguraldissert.* Göttingen 1874.

(4) POUCHET et CHEVALIER. — Etude pharmacologique et pharmacodynamique du suc de valériane. *Bull. général de Thérapeutique*, 147, pag. 139.

(5) GRISAR. — Experimentelle Beiträge zur Pharmocodynamick der aetherischen Oele. *Inauguraldissert.* Bonn 1873.

(6) BINZ. — Ueber einige Wirkungen aetherischer Oele. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharmak.* Bd. V, S. 109.

(7) SCHRÖDER. — Enciclopedia generale di farmacia. Vol. VI°, pag. 463. *Casa Dr Francesco Vallardi*, Milano.

(8) J. CHEVALIER. — Action pharmacodynamique d'un alcaloïde et d'un glucoside retiré de la racine de valériane fraîche. *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, 144 (1907), pag. 154.

(9) G. MEI-GENTILUCCI. — Eteri borneolici dell'acido isovalerianico (Nota preventiva). *Boll. della Soc. med. di Parma.* Serie II. Anno III. N° 8.

(10) G. MEI-GENTILUCCI. — Sul contegno chimico biologico di alcuni eteri borneolici dell'acido isovalerianico. *Boll. della Soc. med. di Parma.* Serie II. Anno IV. Seduta del 1° decembre 1911.

Su tale argomento fu tenuta comunicazione anche al *Congresso di Chimica Biologica di Torino* nell'ottobre 1911. Il riassunto sarà pubblicato negli *Atti del Congresso.*

(11) P. PELLACANI. Zur Pharmakologie der Camphergruppe. *Archiv. f. exp. Pathol. u. Pharmak.* 17. 369 (1883).

(12) A. LIPPENS. Ueber die Wirkung des Kamphers, des Oxykamphers und des Borneols auf das isolierte Schildkrötenherz, besonders nach Vergiftung des Herzmuskels durch Chloralhydrat. *Ann. Soc. d. sc. med. et nat. de Bruxelles* 16, 275 e *Maly's Jahres-Bericht Thier-Chemie,* 1907.

(13) RALPH STOCKMANN. Die physiologische Wirkung von Borneol. Beitrag zur Pharmakologie der Campher-Gruppe. *Jahres-Bericht Thier-Chemie,* 1888-40. Il lavoro originale (The physiological action of Borneol. A contribution to the pharmacology of the campfor group) è nel *Journ. of. physiol.* 9-65.

(14) JUHU HÄMÄLÄIEN. Ueber isomere Borneolglykuronsäuren. *Skand. Arch. f. Physiol.* 23, 86-98.

(15) HARRAS. Ueber die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Säuren und ihrer Amide. *Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie.* Bd. XI, pag. 431.

(16) Cfr. in proposito:

SEMMLER. Die Aetherischen Oele. II° vol., pag. 80. Leipzig. *Verlag von Veit et C.* 1906.

SEMMLER. Borneol und Isoborneol. *Berichte der Deutschen Chemischen Geselschaft* XXIII, I, 774.

JUENGER UND KLAGES. Ueber Halogenderivate des Camphens und Hydrocamphens. *Berichte d. Deut. Chem. Gesel.*, XXIX, I, 544.

BREDT. *A.* 310 [1899] 122.

(17) RÖCHLING. Gynoval, ein neues Valeriana-Präparat. *Die Heilkunde Monatsschrift für praktische Medizin,* 1909.

(18) *Bull. Soc. Chim.*, XXVII, pag. 593.

(19) FRITZ LEVY. Ueber das Bornyval und sein Verhalten im Organismus. *Die Therapie der Gegenwart,* 47, 455-458.

(20) SCHMIEDEBERG U. HANS MEYER. Ueber Stoffwechselprodukte nach Kampferfütterung. *Zeitschrift für physiol. Chemie*. Bd. III, S. 422.

(21) BONANNI. *Beitr. z. chem. Physiol. u. Path.* 1902. Bd. I. S. 304.

(22) THIERFELDER. *Zeitschrift f. physiol. Chemie*. Bd. 11. S. 389.

(23) P. MEYER U. C. NEUBERG. Ueber den Nachweis gepaarte Glukuronsäuren und ihr Vorkommen in normalen Harn. *Zeitschrift f. physiol. Chemie*. Bd. 29, S. 256.

(24) E. FROMM U. H. HILDEBRANDT. Ueber das Schicksal zyklischer Terpene und Kampfer in tierischen Organismus. *Id. Bd.* 33, 579.

(25) E. FROMM U. CLEMENS. Id., Bd. 34, S. 385.

(26) MAGNUS LEVY. Bioch. Zeitschr. Bd. II, S. 319.

(27) Cfr. anche sull'argomento :

HILDEBRANDT. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 1906. Bd. VIII, S. 450.

MAYER. Bioch. Zeitschr. 1908. Bd. IX, S. 439.

Laboratoire de Pathologie interne de l'Université de Louvain.
Directeur : Prof. A. Lemaire.

Contribution à l'étude de l'influence de la fièvre sur la formation des anti-corps

par

le Dr J. MICHIELS.

INTRODUCTION

L'objet de cette étude touche de près au problème encore controversé de l'utilité ou de la nocuité de la fièvre dans les infections.

Si nous parcourons en matière de fièvre la littérature médicale depuis les temps les plus reculés jusqu'à l'ère bactériologique, nous voyons la fièvre interprêtée, tantôt comme une réaction utile, tantôt comme un phénomène nuisible à la guérison.

Ces opinions découlent chez les anciens médecins, des conceptions plus ou moins philosophiques, que chacun d'eux se faisait des processus pathologiques ; il faut attendre le dix-septième siècle pour voir ces idées s'appuyer sur des statistiques cliniques et le dix-neuvième siècle pour leur donner des bases expérimentales.

Nous ne croyons pas utile de refaire ici la longue énumération des différentes idées, qui ont été professées successivement par les anciens maitres de la médecine et nous aborderons directement le côté expérimental de la question.

Nous pouvons grouper les expériences qui ont été faites jusqu'à présent sur le rôle de la fièvre dans les infections, en 3 catégories :

Une première série de travaux tend à démontrer l'action funeste d'une hyperthermie, sur la virulence et la vitalité de la flore microbienne en culture, in vitro.

Dans cet ordre d'idées nous rangeons d'abord les expériences de PIPPING et KLEMPERER (1), qui constatent qu'une température supérieure à 37° entrave le développement des pneumocoques et des diplocoques de FRIEDLANDER.

DE SIMONE (1) constate que la croissance du germe de l'érésypèle porté à 40° est beaucoup plus limitée et HEIDENREICH affirme que les spirilles de la fièvre récurrente portés à une température supérieure à notre normale, perdent bientôt leur mobilité.

Enfin MÜLLER (1) admet que les bacilles typhiques surchauffés sont vite privés du pouvoir de se reproduire ; quant aux colibacilles il les croit plus résistants.

Une seconde série d'expérimentateurs, ont examiné le sort d'animaux infectés de diverses manières et maintenus en hyperthermie durant leur infection.

Le premier travail de ce genre est celui de WALTHER (2). Cet auteur procède à la calorification artificielle, dans un thermostat réglé à 42°, de lapins infectés de pneumocoques ; il constate que ces animaux offrent une plus grande résistance, que des lapins pris pour témoins.

En 1892 ROVIGHY (3) arrive aux mêmes conclusions ; d'après cet auteur la calorification de lapins et de cobayes infectés tant avec de la salive humaine qu'avec le bacille de la septicémie du lapin ou le bacille du charbon, prolonge leur survie, tandis que le refroidissement amène chez eux une mort plus rapide ; au cours d'expériences analogues, des tourterelles supportèrent très bien l'inoculation de salive humaine, tandis que leur refroidissement les fit périr rapidement.

Signalons encore le travail de FILEHNE (4) qui étudia l'influence de la fièvre sur une infection locale : l'érésypèle expérimental de l'oreille de lapins, les uns calorifiés et les autres refroidis ; il constata que les premiers offraient une infection locale plus marquée et une évolution générale plus bénigne.

ROLLY et MELTZER procédèrent à peu près de la même façon pour arriver à des résultats un peu différents ; ils constatèrent que l'influence de la calorification se montre favorable aux animaux

(1) Cités dans le travail de LOEWY et RICHTER (Virchow's Archives, 1896).

(2) Arch. für Hygiène. Bd. 12, 1891.

(3) Prager medic. Wochenschrift, N. 26.

(4) From the procedings of the phys. Society. 2 Aug. 1894.

inoculés avec des fractions répétées de doses mortelles, et défavorable au contraire à ceux qui reçoivent d'emblée cette dose en une fois.

On peut reprocher aux expériences susmentionnées, que la calorification artificielle des animaux ajoute un élément nouveau qui n'a rien de commun avec la fièvre. En effet, l'exacerbation de la température créée chez ces animaux, est simplement le résultat d'une hyperthermie passive.

De plus on se rendra compte facilement que l'animal fébrile qui tâche d'établir sa température à un degré supérieur, augmente ses combustions internes et diminue ses pertes périphériques, tandis que l'animal, mis au thermostat, se met en lutte contre une température surélevée et met probablement en œuvre le mécanisme de régulation thermique opposé.

LOEWY et RICHTER (1) ont produit l'hyperthermie chez des lapins, en utilisant le procédé de SACHS et ARONHSON qui consiste à piquer le corps strié après trépanation préalable ; à l'aide de cette méthode on arrive à produire chez ces animaux des températures de 41 et 42°.

Ces expériences ont été instituées sur des lapins infectés de pneumocoques, de choléra des poules, de rouget du porc et de toxine diphtérique ; une série d'animaux était calorifiée par le procédé que nous venons de mentionner, une autre série de lapins servait de témoin.

Ces auteurs concluent à une influence favorable de l'hyperthermie. D'après eux cette influence serait le résultat, d'une part de l'action nocive exercée par l'hyperthermie sur les toxines, d'autre part de modifications du milieu animal qui le rendraient moins favorable à la vitalité microbienne. A l'appui de sa première affirmation, l'auteur signale que des lapins injectés avec une dose de toxine diphtérique toujours la même se sont montrés d'autant moins intoxiqués que la toxine avait été chauffée plus longtemps avant de l'injecter ; cette dernière se montre inoffensive si on la maintient pendant 72 heures à une température de 42°.

En 1909 BARANKEIEFF (de St-Pétersbourg) (2) reprit la méthode expérimentale de LOEWY et RICHTER ; celle-ci amena cet auteur à des conclusions toutes opposées.

Il constata d'abord que cette hyperthermie à elle seule favorise l'auto-infection de l'organisme. En effet, un certain nombre de lapins traités de cette manière, sans inoculation microbienne préalable, moururent de septicémie staphylococcique et streptococcique ; l'auteur admet que ces épiphytes normaux du lapin peuvent, sous l'influence

(1) Virchow's Archives, 1896.
(2) Zeitschrift für klinische Medic., 1909.

de l'hyperthermie, acquérir des propriétés pathogènes et déterminer de la sorte l'infection générale de l'organisme.

Dans une autre série d'expériences, le même auteur constata que l'hyperthermie à elle seule, suffit à supprimer chez le lapin l'immunité naturelle que possède cet animal vis-à-vis du pneumobacille de FRIEDLANDER.

Enfin d'après lui, l'hyperthermie atténuerait d'ailleurs les facteurs de l'immunité animale, et sous son influence l'organisme deviendrait plus facilement la proie de variétés microbiennes très atténuées.

Pour BARANKEIEFF l'utilité de la fièvre proclamée par LOEWY et RICHTER serait donc plus que douteuse.

Nous en arrivons maintenant à une troisième catégorie d'expérimentations ; celles-ci ont pour but d'étudier l'influence de la fièvre sur la production des anti-corps.

Dans cet ordre d'idées signalons d'abord le travail de LEMAIRE[1] qui recherche l'influence de la fièvre sur la production de substances anti-infectieuses colibacillaires.

Cet auteur vaccine avec le coli-bacille, 2 séries de chiens ; une première série d'animaux est abandonnée aux réactions hyperthermiques qui accompagnent cette vaccination ; une seconde série est maintenue apyrétique à l'aide de l'antipyrine ou des applications de glace, pendant toute la durée de l'immunisation.

LEMAIRE constate que la vaccination anti-colibacillaire est également développée chez les deux catégories d'animaux ; la série apyrétique offre une immunisation plutôt supérieure à l'autre.

L'apyrexie montra d'ailleurs une influence favorable dans des manifestations d'ordre secondaire ; en effet, les chiens abandonnés à eux-mêmes présentèrent au cours de leur vaccination une nutrition moins bonne et une série de phénomènes de nécrose aux endroits inoculés, qui ne se produisirent pas ou peu chez les animaux maintenus apyrétiques.

En 1908, ROLLY et MELTZER[2] ont pratiqué une série de recherches comparées sur la résistance des animaux, sur la formation des agglutinines et bactériolysines et sur la production des antitoxines chez des lapins ou des cobayes placés en hyperthermie ou refroidis.

Ils examinèrent d'abord la résistance comparée vis-à-vis de plusieurs espèces microbiennes (streptoc. staphyloc. pneumoc.) de lapins

---

(1) Arch. de pharmacodynamie, 1898.

(2) ROLLY et MELTZER. Arch. für klin. Med., XCIV 3n4, p. 335, 1908.

dont les uns étaient mis dans un thermostat à une température de 36 à 39 degrés et dont les autres étaient refroidis dans une chambre où règnait une température relativement basse.

Ces expériences ne les conduisirent à aucune conclusion, étant données les variations qu'ils obtinrent dans leurs résultats.

Ils recherchèrent de même l'influence de l'hyperthermie sur la teneur normale du sang en alexines et ne constatèrent aucune modification de ce chef.

Des recherches sur le pouvoir phagocytaire des leucocytes de cobayes vis-à-vis du bacille de KOCH, pratiquées avec la même méthode, donnèrent des résultats inconstants.

Ces auteurs recherchèrent ensuite l'influence de la calorification et du refroidissement des animaux sur la production des agglutinines : Trois séries de trois lapins furent inoculées avec des cultures de bacilles typhiques ; la première fut surchauffée au thermostat, la seconde subit la piqure du centre thermogène et la troisième fut relativement refroidie comme nous l'avons déjà indiqué. Seuls, les animaux calorifiés au thermostat, offrirent un pouvoir agglutinant supérieur.

Des expériences analogues faites sur la production des bactériolysines les conduisirent au même résultat.

Enfin ces auteurs recherchèrent l'influence de l'hyperthermie des animaux au thermostat sur la production des anti-toxines diphtérique et tétanique ; ces expériences très rudimentaires, faites sur des lapins et des cobayes, jugent de la production de ces anti-toxines par la résistance comparée de ces animaux à l'intoxication. Ces expériences les conduisirent à des résultats variables et les auteurs n'en tirent aucune conclusion.

La conclusion générale, qui se dégage de la relation des différents travaux que nous venons de mentionner, c'est que la nocuité ou l'opportunité de la fièvre est une question qui est loin d'être tranchée.

Cette question ne peut être résolue qu'en multipliant les expériences avec les variétés microbiennes les plus fréquemment en jeu ; en recherchant au cours de ces injections les modifications que la fièvre fait éventuellement subir aux divers facteurs de l'immunité, et l'influence qu'elle exerce sur la nutrition et la survie des animaux infectés.

Expériences personnelles.

Les expériences qui font l'objet de ce travail sont divisées en deux parties.

Dans une première série de recherches nous avons étudié l'influence de la fièvre sur la vaccination anti-diphtérique chez deux catégories de lapins : la première abandonnée à son évolution naturelle, la seconde maintenue apyrétique pendant toute la durée de l'immunisation.

Dans une seconde série de recherches nous avons étudié l'influence de la fièvre sur la vaccination typhique.

Au cours de cette double série de recherches nous avons en même temps considéré l'influence de l'apyrexie et de la pyrexie sur l'économie générale des animaux soumis à ces expériences.

CHAPITRE I.

De l'influence de la fièvre sur la vaccination anti-diphtérique du lapin.

Le travail de LEMAIRE s'est occupé exclusivement d'étudier cette influence dans l'immunisation anti-colibacillaire où interviennent surtout les opsonines.

Or, anti-toxine et opsonine n'agissent pas de la même façon dans l'organisme de l'animal vacciné. La première neutralise directement la toxine, la seconde au contraire rend les microbes phagocytables.

Dès lors il nous a paru intéressant de voir dans quel sens la fièvre influençait la production d'une anti-toxine.

Jusqu'à présent, à notre connaissance, aucune étude expérimentale de ce genre n'a été faite.

Certes, ROLLY et MELTZER ont étudié l'influence d'une hyperthermie artificielle sur la production de la toxine diphtérique et tétanique, mais ces auteurs ne font pas à proprement parler une vaccination ; ils se contentent d'injecter une dose de toxine et jugent de la production de l'anti-toxine d'après la résistance des animaux à l'intoxication sans doser leur sérum ; des expériences semblables n'ont qu'une valeur très relative.

Nous avons choisi la toxine diphtérique comme poison microbien d'expérimentation parce que cette toxine est facile à produire et son anti-toxine facile à doser.

Comme animal, nous avons choisi le lapin. Au cours de nos expériences, nous nous sommes proposé de trancher la question de l'influence de la fièvre sur la vaccination anti-diphtérique à un triple point de vue :

1° Nous nous sommes demandé tout d'abord, si la fièvre était nécessaire à la vaccination anti-diphtérique en d'autres termes s'il était possible de vacciner un lapin en ne produisant chez lui aucune réaction fébrile.

2° Ce premier point de vue ayant été résolu d'une façon positive, nous nous sommes demandé comment se comportait la vaccination anti-diphtérique, chez les lapins abandonnés à leurs réactions fébriles spontanées et chez d'autres vaccinés dans les mêmes conditions, mais maintenus apyrétiques par une technique que nous exposerons plus loin.

3° Enfin, indépendamment de la production d'anti-toxine chez nos 2 catégories d'animaux, nous étions curieux de voir comment des lapins, abandonnés à l'évolution thermique naturelle de la vaccination ou maintenus apyrétiques, se comporteraient au point de vue de leur état général. En effet, ce troisième point de vue est très important à considérer, car il touche de près à la question si discutée encore de savoir si la fièvre doit être considérée comme une réaction utile ou nuisible à l'organisme infecté ou intoxiqué.

---

§ A. — Essai de vaccination anti-diphtérique, naturelle, apyrétique.

Expérience I.

Cet essai de vaccination a été tenté chez un lapin de 2500 gr. La vaccination anti-diphtérique naturelle apyrétique du lapin, est une opération extrêmement délicate. On sait combien cet animal est sensible au poison du bacille de LOEFFLER. Aussi pour arriver à vacciner un animal sans que les réactions de la vaccination n'amène de fièvre, il nous a fallu opérer avec beaucoup de ménagements. Nous nous sommes servi de la même toxine pendant toute la durée de l'expérience conservée aseptiquement et à l'abri de la lumière elle ne s'est pas sensiblement modifiée pendant tout le cours de la vaccination [1].

Pour éviter sûrement toute réaction fébrile, nous avons débuté par une dose initiale extrêmement minime soit 2 cent millièmes de cm^3.

Ces doses ont été augmentées progressivement suivant la tolérance de l'animal.

Ces inoculations ont été faites sous la peau du flanc ; l'animal n'a jamais présenté qu'un léger oedème de la peau comme réaction locale à l'endroit de l'injection.

---

[1] Cette toxine tuait le cobaye à la dose de 3 centig. par kilo.

Pour dépister sûrement toute réaction fébrile nous avons pris les températures du lapin 4 à 5 fois chaque jour.

Ces températures ont été prises dans le rectum. La vaccination de notre animal a demandé trois mois.

Nous donnons ci-dessous sous forme d'un tableau le détail de cette vaccination.

Le tableau est divisé en 5 colonnes :

La première indique les jours.

La seconde les heures auxquelles les températures ont été prises.

La troisième les doses de toxine.

La quatrième les températures.

La cinquième le poids de l'animal.

TABLEAU I.

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids
1	8	0.000.02	38.9	2500		19		39	
	10		38.8		9	11		38.9	
	13		39			19		39	
	15		38.9		10	11		38.9	
	20		38.9			19		38.9	2700
2	9		38.8		11	8	0.000.06	38.7	2700
	13		38.9			10		38.9	
	16		39			13		39.1	
	19		39			16		39	
3	8	0.000.03	38.9			20		39	
	10		38.8		12	9		38.9	
	13		38.9			13		38.9	
	15		39			20		39	
	20		38.9		13	11		38.8	
4	8		38.7			19		38.9	
	11		38.8		14	11		38.8	
	16		38.8		15	11		38.9	
	19		39		16	8	0.000.08	38.8	
5	9		38.7	2400		10		38.9	
	13		38.7			13		39.1	
	19		38.9			16		39	
6	9		38.6			20		38.8	
	13		38.9		17	9		38.9	
	19		39			11		39	
7	8	0.000.05	38.8			13		39.1	
	10		38.9			19		38.9	2700
	12		38.9		18	11		38.7	
	15		39			19		38.9	
	20		39		19	8	0.000.08	38.6	
8	10		38.9	2500		10		38.9	
	13		38.9			13		38.8	

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids
	16		39	
	20		39	
20	8		38.9	
	10		38.9	
	16		38.9	2600
21	11		38.8	
	19		39	
22	11		38.9	
23	8	0.000.09	38.6	
	10		38.8	
	13		39.1	
	16		38.7	
	20		38.9	
24	8		38.5	
	10		38.8	
	13		39	
	16		38.8	
25	9		38.7	2700
	11		39	
	19		39	
26	8	0.0001	38.7	
	10		38.9	
	13		38.9	
	16		39	
	20		39	
27	9		38.8	
	14		39	
	19		38.8	
28	11		38.9	
29	11		38.8	
30	8	0.0002	38.7	
	10		39.1	
	13		39.5	
	16		39.4	
	20		39.1	
31	9		38.7	
	11		38.9	
	18		38.9	
32	8	0.0003	38.9	2600
	11		39	
	13		39.2	
	16		39.2	
	20		39	

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids
33	9		38.8	
	11		38.9	
	16		39.1	
	19		39	
34	9		38.5	
	16		38.8	
35	11		38.7	
36	8	0.0004	38.6	
	10		38.9	
	13		39	
	16		39	
	20		38.8	
37	9		38.6	2650
	11		38.9	
	19		38.8	
38	8	0.0005	38.6	
	10		38.9	
	13		39.1	
	19		39	
39	8	0.00075	38.6	
	10		38.8	
	13		39	
	16		39	
	20		38.9	
40	9		38.7	
	11		39	
	20		39	
41	8	0.001	38.4	
	10		38.7	
	13		39	
	19		39	
42	8		38.7	
	19		39	
43	8	0.002	38.7	
	10		38.9	
	13		39.1	
	16		38.8	
	20		38.9	
44	9		39	
	13		38.8	
	16		38.9	
45	11		38.9	
46	8	0.004	38.8	

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids
	10		38.9	
	13		39.4	
	16		39.5	
	20		39.3	
47	8		38.8	
	11		39.1	
	19		39	
48	8	0.005	38.7	
	10		38.8	
	13		38.9	
	16		39.2	
	20		38.8	
49	9		38.7	
	16		38.8	
50	11		38.8	
51	11		38.9	
52	13		38.9	
53	8	0.0065	38.5	
	11		38.8	
	13		39	
	16		38.9	
	21		38.9	
54	9		38.6	
	13		38.9	
	19		38.9	
55	8	0.008	38.6	
	11		38.9	
	15		39.1	
	19		39	
	21		39	
56	9		38.6	
	13		38.9	
	19		38.9	
57	8	0.01	38.5	
	11		38.8	
	13		39	
	16		39.1	
	20		38.9	
58	9		38.6	
	13		38.9	
59	9		38.9	
	13		38.9	
60	11		38.9	
61	11		38.9	2700
62	8	0.03	38.8	
	10		38.9	
	13		39.2	
	20		39	
63	9		38.6	
	13		38.9	
	19		39	
64	9		38.8	
	11		38.7	
65	8	0.06	38.8	
	11		39	
	14		39	
	20		39	
66	9		38.8	
	11		39	
	19		39.1	
67	9		38.5	
	19		38.9	
68	11		39	
69	8	0.08	38.4	
	11		38.7	
	13		39	
	16		38.9	
	20		38.7	
70	9		38.9	
	13		38.7	
71	8	0.1	38.4	
	10		38.7	
	13		38.9	
	16		39	
	20		38.8	
72	9		38.9	
	19		38.8	2800
73	8	0.25	38.8	
	13		38.9	
	16		38.9	
	20		38.8	
74	9		38.7	
	13		38.8	
	19		38.8	
75	8	1 cm^3	38.4	
	10		38.8	

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids
	18		39		78	9		38.6	
	20		38.8			19		38.9	
76	11		38.7		90	8	8 ctm³	38.9	
77	8	4 ctm³	38.6			13		38.9	
	11		38.9			16		38.9	2900
	14		39			20		38.8	
	19		38.7						

Résumons maintenant les faits principaux qui ont trait à cette vaccination.

Comme il découle de la lecture du tableau précédent, la vaccination a été menée progressivement sans amener aucune réaction thermique. Les températures de l'animal ont oscillé habituellement entre 38°7 et 39°2. Ces températures n'ont été notablement dépassées que 2 fois, après les injections du 30e et du 46e jour, pour atteindre 39°5 ; ces températures ne doivent pas être considérées comme fébriles : on sait que normalement, rarement il est vrai, la température du lapin peut atteindre 39°5.

Au bout des 90 jours qu'a duré la vaccination, nous sommes arrivé à faire supporter à notre lapin une dose de 8 ctm³, soit pour cet animal cent doses mortelles, en chiffres ronds. Des circonstances indépendantes de notre volonté nous ont empêché de doser le pouvoir antitoxique de son sérum au moment où nous avions poussé sa vaccination à ce point (mort accidentelle).

Ajoutons, que la nutrition de ce lapin s'est conservée dans un état excellent pendant toute la durée de sa vaccination, son poids a progressé de 2500 à 2900 grs.

Bien qu'il ne nous soit pas permis de traduire en unités antitoxiques, la vaccination de notre lapin, nous sommes pourtant autorisé à pouvoir affirmer que nous lui avons conféré un pouvoir anti-toxique manifeste ; en effet, il n'est pas douteux que les 100 doses mortelles qu'il a supportées en une fois sans le moindre inconvénient n'aient été neutralisées par une quantité d'anti-toxine correspondante.

Or, comme d'autre part cette immunisation a été conduite sans provoquer la moindre trace de réaction pyrétique chez l'animal, cette expérience nous permet de conclure que la vaccination anti-diphtérique est possible sans hyperthermie, en d'autres termes que la fièvre n'est pas indispensable à la production d'anti-toxine diphtérique chez cet animal. Cette conclusion est en rapport avec celle émise par METCHNIKOFF ([1]) qui se base sur d'autres arguments, notamment sur la possibilité de produire des anti-toxines chez des animaux à sang froid et à la suite de réactions hypothermiques chez des poules ayant reçu de la toxine tétanique.

[1] METCHNIKOFF : *Influence de l'organisme sur les toxines*. Annales de l'Institut Pasteur 1897.

§ B. — Essais de vaccinations comparées pyrétiques et apyrétiques.

L'expérience précédente démontre uniquement que l'immunisation peut se produire en l'absence de fièvre. La question de la nécessité de l'hyperthermie en matière de vaccination anti-diphtérique est donc résolue par la négative.

L'apyrexie est-elle une circonstance favorable, nuisible ou indifférente à la formation de l'anti-toxine diphtérique ? Tel est le second côté de la question que nous avons cherché à résoudre.

Pour parvenir à cette solution, nous pouvions procéder de différentes manières : nous avions le choix entre l'emploi du thermostat, la piqure du centre thermogène, l'usage des antipyrétiques et l'emploi d'une méthode physique de réfrigération.

Parmi ces diverses méthodes, nous nous sommes adressé aux anti-pyrétiques et en voici les raisons :

L'emploi du thermostat comme la piqure du centre thermogène mettent l'animal dans des conditions d'expérimentation en quelque sorte contre nature ; en effet à la fièvre que détermine chez lui l'agent microbien, on ajoute un nouvel élément d'hyperthermie, qui doit compliquer singulièrement l'évolution physio-pathologique d'une infection quelconque.

Si, comme nous l'avons fait remarquer plus haut, l'on considère la tendance réactionnelle de l'animal dans l'hyperthermie fébrile naturelle, son organisme tend à élever sa température interne, tandis que l'animal placé dans un thermostat doit probablement mettre en œuvre un mécanisme opposé.

L'emploi de la piqure thermogène inaugure l'expérimentation par un grand traumatisme, qui peut aussi mettre en jeu des facteurs qui modifient les circonstances d'expérimentation. (Infections locales.)

L'emploi d'un antipyrétique est peut-être une méthode empirique, car nous ignorons le mécanisme intime de l'antipyrèse produite par les médicaments ; toutefois, dans le sujet qui nous occupe, ces antipyrétiques doivent exercer une action relativement simple. En effet, si nous considérons les expériences de LEMAIRE qui a étudié la production des anti-corps colibacillaires chez des chiens soumis à l'influence de l'antipyrine et chez d'autres soumis à une réfrigération physique, nous voyons que ces deux procédés ont abouti parfaitement au même résultat.

Il est encore une raison qui nous a fait préférer l'emploi des antipyrétiques. Pour donner à l'étude de l'influence de la fièvre

dans les diverses infections une portée utile et pratique et dont les conclusions puissent trouver une application dans la thérapeutique humaine, il importe au cours des expériences, non pas de produire artificiellement une hyperthermie, ce qui ne se réalise pas au lit du malade, mais de couper la fièvre ; on procède de la sorte dans des conditions identiques, chez l'animal et chez l'homme.

Les essais que nous avons institués pour résoudre le second point de vue du problème que nous nous sommes posé, mettent en opposition 2 séries de lapins : une série pyrétique et une série apyrétique.

Dans ces deux séries la vaccination a de commun une même toxine diphtérique et l'identité des doses injectées aux mêmes dates ; la seule différence qui existe entre les deux catégories d'animaux c'est que la vaccination de la série pyrétique est abandonnée aux réactions fébriles naturelles qu'elle présente, tandis que dans la seconde série nous coupons l'hyperthermie préventivement dès que la température des lapins atteint 39°, même avant.

Pour empêcher l'arrivée de la fièvre chez nos lapins apyrétiques nous avons fait choix du pyramidon ; nous avons préféré cet antipyrétique parce qu'il nous a paru mieux supporté que d'autres, tout en exerçant une action manifeste.

Suivant les cas nous injections 5-10-15-20 centigr. du médicament une ou plusieurs fois d'après la nécessité du moment. Pour en juger nous nous guidions en partie sur les réactions fébriles que présentaient les lapins correspondants de la série pyrétique. Quand ceux-ci présentaient une fièvre modérée nous n'injections que de petites doses de pyramidon à leurs correspondants apyrétiques ; au contraire, quand les témoins présentaient une fièvre intense nous augmentions la dose et nous la répétions au besoin préventivement.

Grâce au pyramidon, nous avons pu dans ces conditions mener une série de vaccinations sans pyrexie aucune, malgré les inoculations de toxine capables de déterminer des réactions fébriles intenses.

Nous aurions voulu procéder comme LEMAIRE, c.-à-d. écarter l'introduction de toute substance chimique dans l'organisme du lapin en produisant l'apyrexie par l'application du froid ; malheureusement une pareille pratique n'est pas possible chez le lapin ; on sait combien facilement ces animaux périssent sous l'influence de la réfrigération. A notre avis l'emploi d'une méthode physique d'apyrexie était superflue ; d'abord, une action quelconque du pyramidon sur la toxine diphtérique elle-même était hautement invraisemblable, ensuite, les expériences de LEMAIRE ont démontré la similitude des résultats obtenus à l'aide de l'emploi de médicaments antipyrétiques ou d'un procédé physique d'apyrexie.

Nous avons vacciné de la sorte 8 lapins, dont 4 pyrétiques et 4 apyrétiques.

Ces huit lapins sont répartis en 4 expériences dont nous allons donner successivement l'exposé.

Expérience II.

Cette expérience comprend un premier essai de vaccination poursuivi rapidement, en l'espace de 23 jours, chez deux lapins de même poids.

L'évolution de cette vaccination est consignée dans le tableau suivant :

TABLEAU II.

	Lapin pyrétique.				*Lapin apyrétique.*		
Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
1	8	0.001	38.8	1850	38.9		1850
	11		39		39.3	0.15	
	14		39.9		38.4		
	19		39.2		38.5		
2	11		38.6		38.7		
	19		38.8		38.5		
3	11		38.6		38.4		
4	8	0.006	38.6		38.8		
	19		38.8		38.8		
	15		39.8		39	0.15	
	19		39.7		38.9	0.05	
5	8		38.7	1720	38.6		1740
	13		39.6		39	0.15	
	16		38.9		38.7		
6	11		38.5		38.6		
	16		38.7		38.8		
7	13		38.4		38.8		
8	13		38.4	1850	38.4		1900
9	8	0.01	38.4		38.5		
	11		38.8		38.9	0.10	
	13		39.9		38.9	0.10	
	19		39.9		38.3		
10	9		38.8		39.1	0.10	
	11		39.6		38.7		
	16		39.2		38.9	0.15	
11	9		38.4		38.3		

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
	11		39.6		39.1	0.15	
	16		39.0		38.4		
12	8	0.01	38.4		38.3		
	16		38.7		38.7		
13	11		38.7		38.7		
14	11		38.5	1760	38.7		1800
15	8	0.02	38.4		38.8		
	10		38.9		38.5		
	13		40.8		39.2	0.15	
	19		39.9		38.7		
16	8		38.3		38.9	0.15	
	10		38.8		38.3		
	14		39.8		38.5		
	18		38.7	1600	38.9	0.15	1720
17	8	0.025	38.5		38.6		
	10		38.8		38.2		
	13		39.5		39.1	0.15	
	16		39.9		38.8		
	20		38.8		39	0.10	
18	9		38.5		38.5		
	12		38.9		38.8		
	16		39.8		38.9	0.10	
	20		38.9	1450	38.8		1700
19	8	0.05	38.3		38.3		
	10		39.6		38.9	0.15	
	13		39.9		38.3		
	16		39.7		38.5		
	20		38.9		39	0.15	
20	8		38.9		38.5		
	11		38.7		38.5		
	15		38.7		38.8		
	20		38.9		38.5		
21	9		38.2		38.2		
	11		37.5		38.6		
	13		37.8	1360	38.7		1600
	14		36.9		38.7		
25	*Mort.*						

Résumons ici les faits principaux de cette expérience :

Ces deux lapins reçoivent en tout 122 mlgr. de toxine en injections sous-cutanées.

On remarquera que nous avons débuté par une dose de toxine diphtérique relativement élevée, notamment si l'on met en regard la dose initiale de l'expérience précédente. (Voir Expérience I).

Nous avons procédé de cette façon pour produire sûrement des réactions fébriles.

Si nous prenons comme fièvre franchement déclarée une température supérieure à 39°5, l'animal pyrétique a dépassé dix sept fois ce degré, avec un minimum de 39°6 et un maximum fébrile de 40°8. Son témoin apyrétique n'a présenté qu'une fois un maximum de 39°3 ; nous pouvons donc affirmer que sa vaccination a évolué sans pyrexie.

Le lapin pyrétique est mort après 25 jours et le lapin apyrétique lui a survécu 50 jours.

L'évolution du poids du premier a été progressivement décroissante ; au moment de sa mort il avait perdu 37 % de son poids ; l'évolution du poids du lapin apyrétique est plus irrégulière, il aboutit également à une diminution finale, mais moins rapide que son témoin ; le 50e jour il était complètement cachectique.

Le dosage du sérum (1) de ces deux animaux a été pratiqué le 23e jour, parce que l'état précaire du lapin pyrétique nous menaçait de terminer notre vaccination à bref délai.

Ce dosage est pratiqué à l'aide de 10 cobayes dont 5 pour le lapin pyrétique et 5 pour le lapin apyrétique. Comme cette expérience avait été poursuivie pendant un laps de temps relativement court, nous ne devions pas nous attendre à un pouvoir anti-toxique bien marqué chez aucun de nos animaux ; aussi avons-nous fait l'épreuve avec des doses assez élevées de sérum, soit 1-1/2-1/3-1/4-1/5 de ctm^3, que nous opposons à 5 doses mortelles de toxine. Les résultats de cet essai ont confirmé nos présomptions. Dans chaque série, les cobayes immunisés avec 1 et 1/2 ctm^3 survivent, les autres moururent au plus tard après 4 jours.

Le pouvoir anti-toxique s'est donc montré exactement le même chez ces deux lapins, il est égal à dix unités anti-toxiques.

Expérience III.

Dans cette expérience, effectuée comme la précédente sur 2 lapins de même poids, nous avons poursuivi la vaccination pendant un laps de temps presque double de la durée de l'essai précédent.

TABLEAU III.

Lapin pyrétique.					*Lapin apyrétique.*		
Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
1	8	0.001	38.9	2100	38.9		2100
	11		39.3		39.3	0.15	
	13		39.6		38.3		

(1) Il ne nous a pas été possible d'employer un des procédés classiques d'EHRLICH ou de BEHRING pour évaluer le pouvoir anti-toxique de nos sérums : la valeur de ceux-ci n'était pas assez élevée. l'emploi de l'une de ces méthodes eut abouti à des fractions d'unité.

Aussi nous disons qu'un sérum a dix unités anti-toxiques, quand 1 ctm^3 de celui-ci protège le cobaye contre dix doses mortelles ou quand 1/2 ctm^3 protège contre 5 doses mortelles le cobaye de 250 grs.

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
	16		39.8		39	0.15	
	20		39.5		38.5		
2	8		38.4		38.9	0.15	
	11		39.8		38.5		
	15		39.9		38.9		
	20		38.8		38.6		
3	11		38.6		38.7		
	20		38.7		38.7		
4	8	0.0075	38.5		38.5		
11	11		39.1		39.1	0.10	
	15		39.8		38.4		
	18		40.8		39.2	0.20	
	20		40.2		38.2		
5	10		39.1	1700	38.8		1750
	12		39.2		38.9	0.15	
	15		39.9		38.8		
	20		38.7		38.8		
6	11		38.8		38.7		
	16		38.7		38.5		
7	11		38.2		38.3		
10	11		38.4		38.4		
12	13		38.5		38.6		
15	11		38.6	1800	38.4		1900
17	10		38.6	1800	38.4		1950
18	8	0.01	38.4		38.4		
	10		38.9		38.8	0.10	
	15		39.8		38.6		
	20		38.8		38.7		
19	8		38.7		38.6		
	13		38.8		38.8		
20	11		38.6		38.7		
23	11		38.6		38.6		
25	11		38.3		38.2		
26	8	0.02	38.4	1900	38.6		2050
	11		39.8		39.1	0.15	
	16		39.8		38.5		
	20		39.5		38.7		
27	9		38.6		38.4		
	11		38.4		38.4		
	16		38.4		38.6		
28	11		38.3		38.6		
30	8	0.04	38.6		38.7		
	11		39.8		39.2	0.15	

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
	15		39.8		38.6		
	20		38.9		38.9	0.10	
31	9		38.8	1900	38.5		2050
	11		39.9		38.9	0.10	
	15		40.8		39.2	0.15	
	20		38.9		38.4		
32	8	0.08	38.4		38.5		
	11		38.8		38.9	0.15	
	16		39.8		38.8		
	20		39.9	1850	38.9	0.10	2000
33	9		38.7		38.7		
	15		38.8		38.8		
	20		38.8		38.8		
34	11		38.6		38.7		
35	11		38.7	1700	38.7		1900

Les animaux ont supporté en tout 158 mlgr. d'une toxine qui tuait à la dose de 5 centigr. par kilo de cobaye.

Le lapin pyrétique a présenté dix sept températures supérieures à 39°5, avec un maximum fébrile de 40°8.

Le lapin apyrétique n'a atteint que cinq fois la série des températures de 39°, avec un maximum de 39°2.

Les deux animaux succombent le 38e jour à la suite d'une injection trop élevée, soit 17 ctgr. 5 de la toxine.

La prise des deux sérums a lieu le 35e jour.

Le pouvoir anti-toxique est consigné dans le tableau suivant :

Sérum pyrétique				*Sérum apyrétique*			
Cobayes	Toxine	Sérum	Résultats après 3 jours	Cobayes	Toxine	Sérum	Résultats après 3 jours
1	25 ctgr. par K° = 5 doses mortelles	1 cm³	vit	6	25 ctgr. soit 5 doses mortelles	1 cm³	vit
2		1/2 —	vit	7		1/2 —	vit
3		1/3 —	vit	8		1/3 —	vit
4		1/4 —	vit	9		1/4 —	vit
5		1/6 —	mort	10		1/6 —	mort

Comme il résulte de ce tableau, le pouvoir anti-toxique du sérum de nos deux lapins s'est montré plus actif que le sérum des deux animaux de la deuxième expérience.

En effet, si nous traduisons sa puissance en unités anti-toxiques, telles que nous les avons définies toute à l'heure, nous obtenons 20 unités à opposer aux 10 unités, du sérum des lapins de l'expérience précédente.

Ce pouvoir anti-toxique s'est montré également actif chez le lapin pyrétique et apyrétique. Sur ce terrain les résultats restent donc constants.

Expérience IV.

Le double essai de vaccination que comporte cette expérience a été poursuivi plus longtemps encore, soit pendant 45 jours.

Ses résultats sont consignés dans le tableau suivant :

TABLEAU IV.

		Lapin pyrétique.			*Lapin apyrétique.*		
Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
1	8	0.00005	38.7	2560	38.8		2560
	10		38.9		38.9	0.10	
	13		39.7		38.8		
	16		38.8		39	0.15	
	20		39.8		38.8		
2	9		38.6		38.4		
	11		38.8		38.7		
	15		38.7		38.8		
	20		38.7		38.3		
3	8		38.7		38.8		
	13		38.9		38.9		
	19		38.6		38.7		
4	8	0.000075	38.6		38.5		
	10		38.5		38.8		
	13		38.9		39	0.15	
	16		39.5		38.7		
	21		39.9		38.9	0.15	
5	8		38.3	2450	38.2		2450
	11		39.2		39.3	0.10	
	16		38.5		38.4		
6	9		38.4		38.6		
	11		38.9		38.7		
	18		38.7		38.8		
7	8	0.0001	38.4		38.3		
	10		39.8		39	0.15	
	13		39.7		39.4		
	16		39.9		39	0.15	
	19		38.5		38.2		
8	9		38.8		38.2		
	13		38.6		38.4		
	19		38.5		38.7		

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
9	8	0.001	38.3		38.2		
	19		39.4		39	0.20	
	13		40.2		38.5		
	16		40.8		39.2	0.10	
	20		39.5	2350	38.3		2420
10	9		38.3		38.2		
	12		39.5		38.8		
	15		39.9		39.1	0.20	
	19		38.9		38.4		
11	9		38.6		38.7		
	15		39.2		38.7		
	19		38.7		38.5		
12	11		38.5		38.4		
	16		38.9		38.8		
13	11		38.2		38.5		
	16		38.4		38.8		
14	11		38.5		38.9		
	16		38.6	2320	38.7		2400
15	8	0.005	38.4		38.3		
	10		39.5		38.9	0.10	
	13		39.6		38.9		
	16		39.9		38.8		
	20		40.5		39.2	0.20	
16	8		38.2		38.3		
	11		39.3		38.9	0.10	
	15		39.5		38.5		
	19		39.3		38.6		
17	9		38.4		38.2		
	11		39.2		38.9	0.10	
	18		39.8		38.8		
18	8	0.001	38.4		38.4		
	10		38.8		38.7		
	13		39.5		39	0.20	
	16		40.6		38.7		
	20		40.3		39.1	0.10	
19	9		38.1		38.2		
	11		38.6		38.6		
	13		39.7		38.7		
	19		39.6	2200	39.2	0.20	2400
20	9		38.3		38.4		
	13		38.8		38.8		
	19		38.8		39	0.15	

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
21	8	0.0075	38.6		38.5		
	10		39		38.8		
	13		39.8		38.6		
	16		40.2		39.4	0.20	
	19		40.5		38.7		
22	9		38.3		38.3		
	11		39.8		38.9	0.10	
	13		39.2		38.2		
	19		38.8		38.8		
23	9	0.0075	38.8		38.7		
	13		38.6		38.9		
	19		38.8		38.8		
25	13		38.7	2140	38.9		2360
27	13		38.8		39	0.10	
30	13		38.3		38.8		
31	8	0.01	38.4		38.2		
	19		38.8		38.8		
	13		39.4		38.9	0.15	
	16		39.8		39.1	0.15	
	20		39.9	2160	38.2		2350
32	9		38.4		38.3		
	11		38.8		38.8		
	13		39.8		38.8		
	19		38.8		38.9	0.10	
33	9		38.3		38.4		
	13		38.8		38.6		
34	9		38.7		38.7		
	13		38.7		38.9		
35	13		38.8	2100	38.7		2300
37	8	0.06	38.6		38.2		
	10		38.8		38.4		
	13		39.8		38.6		
	16		40.7		39	0.15	
	20		39.6		38.8	0.15	
38	9		39		38.3		
	13		39.2		38.8		
	16		38.7		38.9		
	19		38.9		39	0.10	
39	8	0.16	38.4		38.3		
	10		38.9		38.8		
	13		39.5		39.1	0.15	
	16		39.8		39	0.15	
	19		39.1		38.2		

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
40	9		38.3	1900	38.4		2200
	13		38.8		38.6		
	19		38.7		38.7		
41	13		38.8		38.8		
42	13		38.4		38.6		
44	13		38.3		38.7		

On remarquera que dans cette expérience nous avons procédé plus lentement ; en effet la dose initiale injectée est de cinq centièmes de millgr. en opposition à la dose de 1 milligr. par laquelle nous avons débuté dans les expériences précédentes.

Le lapin pyrétique présente 28 fois une température supérieure à 39°5, avec un minimum de 39°6 et maximum fébrile de 40°8.

Le lapin apyrétique atteint 20 fois la série des 39° avec un maximum de 39°4 deux fois.

Nos animaux succombent, le pyrétique au 47e jour et l'apyrétique au 53e jour.

La prise du sérum a lieu le 45e jour ; à cette date les animaux ont supporté en tout : 318 milligr. en chiffres ronds de toxine diphtérique, le lapin apyrétique a reçu en outre un total de 4 gr. 30 de pyramidon.

Le dosage de leur pouvoir anti-toxique est relaté ci-dessous :

Sérum pyrétique				*Sérum apyrétique*			
Cobayes	Toxine	Sérum	Résultats après 3 jours	Cobayes	Toxine	Sérum	Résultats après 3 jours
1	25 ctgr.	1/2 cm³	vit	6	25 ctgr.	1/2 cm³	vit
2	par K°	1/3 —	vit	7	par K°	1/3 —	vit
3	= 5 doses	1/5 —	vit	8	= 5 doses	1/5 —	vit
4	mortelles	1/7	mort	9	mortelles	1/7 —	mort
5		1/10 —	mort	10		1/10 —	mort

Comme il résulte de ce tableau, le pouvoir anti-toxique du sérum de ces 2 lapins s'est montré un peu plus élevé que celui des animaux précédents ; nous attribuons cette supériorité au fait que ces animaux ont supporté une plus grande quantité de toxine et peut-être aussi à ce que la prise du sérum a pu être faite 5 jours après la dernière inoculation.

Au contraire dans les expériences mentionnées plus haut, force nous a été de faire la prise du sérum plus rapidement, car l'état précaire de nos lapins nous faisait redouter la mort prochaine de nos pyrétiques.

Le pouvoir anti-toxique de nos deux animaux est donc ici d'au moins 25 unités ; il est parfaitement le même chez les deux lapins.

Cette expérience confirme donc totalement les précédentes.

Expérience V.

Dans cette expérience nous avons réussi à poursuivre l'immunisation de nos animaux pendant 68 jours au point de leur faire supporter à tous deux, quinze doses mortelles de toxine en une fois. Pour cela nous avons procédé plus lentement dans nos injections du début.

TABLEAU V.

Lapin pyrétique					Lapin apyrétique		
Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
1	8	0.0001	38.9	2100	38.8		2100
	10		39		38.9		
	13		39.3		39.1	0.10	
	16		39.7		38.8		
	20		39.7		39.1	0.10	
2	8		38.7		38.6		
	11		38.9		38.8		
	15		39.2		39.1	0.10	
	19		38.9		38.6		
3	8	0.0004	38.8		38.6		
	10		39.1		38.9		
	13		39.8		39.2	0.15	
	16		39.8		38.7		
	20		39.7		39.1	0.15	
4	9		38.8		38.7		
	13		38.9		38.8		
	19		39.3	1960	38.9		1970
5	8	0.0008	38.8		38.7		
	10		39		38.9		
	13		39.7		39	0.10	
	16		39.9		38.8		
	20		39.8		39.1	0.15	
6	9		38.9		38.6		
	11		39		39		
	14		38.8		38.9		
	20		38.9		38.9		
7	11		38.9		38.8		
	19		38.8		38.8		
8	8		38.6		38.7		
	11		38.7		39		
9	8	0.001	38.8		38.7		
	10		39		39.1	0.15	
	13		39.8		39	0.10	
	16		40.5		38.8		
	19		40.7		39	0.15	

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
40	9		38.3	1900	38.4		2200
	13		38.8		38.6		
	19		38.7		38.7		
41	13		38.8		38.8		
42	13		38.4		38.6		
44	13		38.3		38.7		

On remarquera que dans cette expérience nous avons procédé plus lentement ; en effet la dose initiale injectée est de cinq centièmes de millgr. en opposition à la dose de 1 milligr. par laquelle nous avons débuté dans les expériences précédentes.

Le lapin pyrétique présente 28 fois une température supérieure à 39°5, avec un minimum de 39°6 et maximum fébrile de 40°8.

Le lapin apyrétique atteint 20 fois la série des 39° avec un maximum de 39°4 deux fois.

Nos animaux succombent, le pyrétique au 47e jour et l'apyrétique au 53e jour.

La prise du sérum a lieu le 45e jour ; à cette date les animaux ont supporté en tout : 318 milligr. en chiffres ronds de toxine diphtérique, le lapin apyrétique a reçu en outre un total de 4 gr. 30 de pyramidon.

Le dosage de leur pouvoir anti-toxique est relaté ci-dessous :

Sérum pyrétique				*Sérum apyrétique*			
Cobayes	Toxine	Sérum	Résultats après 3 jours	Cobayes	Toxine	Sérum	Résultats après 3 jours
1	25 ctgr.	1/2 cm³	vit	6	25 ctgr.	1/2 cm³	vit
2	par K°	1/3 —	vit	7	par K°	1/3 —	vit
3	= 5 doses	1/5 —	vit	8	= 5 doses	1/5 —	vit
4	mortelles	1/7	mort	9	mortelles	1/7 —	mort
5		1/10 —	mort	10		1/10 —	mort

Comme il résulte de ce tableau, le pouvoir anti-toxique du sérum de ces 2 lapins s'est montré un peu plus élevé que celui des animaux précédents ; nous attribuons cette supériorité au fait que ces animaux ont supporté une plus grande quantité de toxine et peut-être aussi à ce que la prise du sérum a pu être faite 5 jours après la dernière inoculation.

Au contraire dans les expériences mentionnées plus haut, force nous a été de faire la prise du sérum plus rapidement, car l'état précaire de nos lapins nous faisait redouter la mort prochaine de nos pyrétiques.

Le pouvoir anti-toxique de nos deux animaux est donc ici d'au moins 25 unités ; il est parfaitement le même chez les deux lapins.

Cette expérience confirme donc totalement les précédentes.

Expérience V.

Dans cette expérience nous avons réussi à poursuivre l'immunisation de nos animaux pendant 68 jours au point de leur faire supporter à tous deux, quinze doses mortelles de toxine en une fois. Pour cela nous avons procédé plus lentement dans nos injections du début.

TABLEAU V.

Lapin pyrétique					Lapin apyrétique		
Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
1	8	0.0001	38.9	2100	38.8		2100
	10		39		38.9		
	13		39.3		39.1	0.10	
	16		39.7		38.8		
	20		39.7		39.1	0.10	
2	8		38.7		38.6		
	11		38.9		38.8		
	15		39.2		39.1	0.10	
	19		38.9		38.6		
3	8	0.0004	38.8		38.6		
	10		39.1		38.9		
	13		39.8		39.2	0.15	
	16		39.8		38.7		
	20		39.7		39.1	0.15	
4	9		38.8		38.7		
	13		38.9		38.8		
	19		39.3	1960	38.9		1970
5	8	0.0008	38.8		38.7		
	10		39		38.9		
	13		39.7		39	0.10	
	16		39.9		38.8		
	20		39.8		39.1	0.15	
6	9		38.9		38.6		
	11		39		39		
	14		38.8		38.9		
	20		38.9		38.9		
7	11		38.9		38.8		
	19		38.8		38.8		
8	8		38.6		38.7		
	11		38.7		39		
9	8	0.001	38.8		38.7		
	10		39		39.1	0.15	
	13		39.8		39	0.10	
	16		40.5		38.8		
	19		40.7		39	0	1950

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
40	9		38.3	1900	38.4		2200
	13		38.8		38.6		
	19		38.7		38.7		
41	13		38.8		38.8		
42	13		38.4		38.6		
44	13		38.3		38.7		

On remarquera que dans cette expérience nous avons procédé plus lentement ; en effet la dose initiale injectée est de cinq centièmes de millgr. en opposition à la dose de 1 milligr. par laquelle nous avons débuté dans les expériences précédentes.

Le lapin pyrétique présente 28 fois une température supérieure à 39°5, avec un minimum de 39°6 et maximum fébrile de 40°8.

Le lapin apyrétique atteint 20 fois la série des 39° avec un maximum de 39°4 deux fois.

Nos animaux succombent, le pyrétique au 47e jour et l'apyrétique au 53e jour.

La prise du sérum a lieu le 45e jour ; à cette date les animaux ont supporté en tout : 318 milligr. en chiffres ronds de toxine diphtérique, le lapin apyrétique a reçu en outre un total de 4 gr. 30 de pyramidon.

Le dosage de leur pouvoir anti-toxique est relaté ci-dessous :

Sérum pyrétique				*Sérum apyrétique*			
Cobayes	Toxine	Sérum	Résultats après 3 jours	Cobayes	Toxine	Sérum	Résultats après 3 jours
1	25 ctgr.	1/2 cm³	vit	6	25 ctgr.	1/2 cm³	vit
2	par K°	1/3 —	vit	7	par K°	1/3 —	vit
3	= 5 doses	1/5 —	vit	8	= 5 doses	1/5 —	vit
4	mortelles	1/7	mort	9	mortelles	1/7 —	mort
5		1/10 —	mort	10		1/10 —	mort

Comme il résulte de ce tableau, le pouvoir anti-toxique du sérum de ces 2 lapins s'est montré un peu plus élevé que celui des animaux précédents ; nous attribuons cette supériorité au fait que ces animaux ont supporté une plus grande quantité de toxine et peut-être aussi à ce que la prise du sérum a pu être faite 5 jours après la dernière inoculation.

Au contraire dans les expériences mentionnées plus haut, force nous a été de faire la prise du sérum plus rapidement, car l'état précaire de nos lapins nous faisait redouter la mort prochaine de nos pyrétiques.

Le pouvoir anti-toxique de nos deux animaux est donc ici d'au moins 25 unités ; il est parfaitement le même chez les deux lapins.

Cette expérience confirme donc totalement les précédentes.

INFLUEN

ur	Heure	Toxi

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
	17		40.4		39		
	20		39.7		39.2	0.15	
27	9		38.8		38.7		
	11		38.9		38.9		
	19		39.2		38.9		
28	11		38.8		38.8		
	19		39		38.9		
29	13		38.8		38.9		
30	13		38.7	1850	38.8		1900
31	8	0.025	38.7		38.8		
	10		38.9		38.9		
	13		39.8		39.3	0.15	
	17		39		38.8		
	20		38.9		38.8		
32	9		38.8		38.7		
	13		39		39		
	19		38.9		39		
33	13		38.7		38.8		
35	13		38.8		39		
36	11		38.9	1820	38.9		1890
38	8	0.05	38.8		38.8		
	11		39.3		39.3	0.15	
	13		39.8		38.7		
	16		39.9		38.9	0.10	
	20		39.9		38.8		
39	11		38.7		38.6		
	19		39		39		
40	13		38.7		38.8		
42	13		38.7	1860	38.9		1900
44	8	0.01	38.7		38.8		
	11		39.3		39	0.15	
	16		39.7		38.7		
	20		39.8		39.2	0.10	
45	9		38.7		38.8		
	13		38.9		38.8		
	19		38.9		39		
46	13		38.7		38.8		
49	8	0.02	38.8		38.8		
	10		38.9		39	0.10	
	13		39.7		38.9		
	17		39.8		39.2	0.15	
	20		39		38.8		
50	9		38.8	1880	38.8		1950

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
	11		38.9		38.9		
	19		38.9		39		
51	11		38.7		38.8		
53	11		38.7		38.8		
55	8	0.025	38.7		38.7		
	10		38.8		38.9		
	14		39.6		39.4	0.15	
	17		39		38.7		
	20		38.9	1750	38.9		1890
56	9		38.7		38.7		
	11		38.9		38.8		
	19		39		38.9		
57	13		38.8		39		
59	13		38.8		38.7		
60	8	0.5	38.7	1820	38.8		1900
	11		38.9		39.1	0.10	
	16		39.1		38.8		
	20		38.9		38.8		
61	9		38.8		38.7		
	19		39		39.1		
63	8	1.5	38.8		38.6		
	10		39.1		39.1	0.10	
	13		38.8		38.9		
	16		39.2		38.9		
	19		39		39		
64	9		38.7		38.7		
	11		38.8		38.9		
	19		38.9		39		
65	11		38.8	1780	38.9		1860
66	13		38.8		38.9		
68	11		38.9		38.8		

Comme le montre ce tableau, 15 inoculations de toxine ont été échelonnées pendant un laps de temps de 68 jours. L'animal pyrétique présente 35 températures supérieures à 39°5 avec un minimum de 39°7 et un maximum de 40°7, alors que sa température normale atteignait à peine 39°.

L'autre animal n'a pas dépassé 39°3 et a reçu en tout 3 gr. 80 de pyramidon.

Au 68e jour, nous faisions la prise de sang pour apprécier le pouvoir anti toxique des sérums, ce dernier est mentionné dans le tableau suivant :

Sérum pyrétique				*Sérum apyrétique*			
Cobayes	Toxine	Sérum	Résultats après 3 jours	Cobayes	Toxine	Sérum	Résultats après 3 jours
1		1/2 cm^3	vit	6		1/2 cm^3	vit
2	25 ctg.	1/4 —	vit	7	25 ctg.	1/4 —	vit
3	par K° soit 5 doses	1/8 —	vit	8	par K° soit 5 doses	1/8 —	vit
4	mortelles	1/10 —	mort	9	mortelles	1/10 —	mort
5		1/12 —	mort	10		1/12 —	mort

Comme il résulte de ce tableau l'épreuve à 40 unités reste positive chez les deux lapins, l'épreuve à 50 échoue chez tous deux. La valeur anti-toxique des sérums reste donc parfaitement identique.

Une conclusion générale découle des expériences dont nous venons de relater les détails.

La vaccination anti-diphtérique des lapins, qu'elle se poursuive en abondonnant l'animal à ses réactions fébriles naturelles, ou qu'elle soit menée en coupant la fièvre à l'aide du pyramidon, aboutit au même résultat au point de vue de la quantité d'anti-toxine qui apparaît dans leur sérum.

La première expérience démontre que l'hyperthermie n'est pas nécessaire à la vaccination anti-diphtérique. Les expériences suivantes prouvent que la pyrexie n'influence pas l'apparition des anti-corps diphtériques dans le sang, en effet, le pouvoir anti-toxique obtenu est le même dans nos deux modes de vaccination.

Il est donc évident que ces 2 facteurs : genèse de l'anti-toxine et pyrexie qui existent souvent côte à côte, ne doivent pas s'influencer mutuellement.

On fera peut-être à nos expériences un double reproche : On pourrait nous faire observer par exemple, que nos animaux pyrétiques n'ont présenté qu'un nombre relativement restreint de poussées fébriles, soit 17 fois au cours de l'expérience de 25 jours, 17 fois pendant la vaccination de 35 jours, 28 fois pendant la vaccination de 45 jours et 35 fois pendant l'expérience de 65 jours.

A notre avis, ce reproche hypothétique ne résiste pas à un examen un peu approfondi.

D'abord nous avons choisi comme point de départ fébrile la température de 39°5 qui est exceptionnelle chez le lapin normal ; la température de 39°6 peut donc être considérée comme une tempé-

rature franchement fébrile ; ensuite ce qu'il faut considérer chez nos deux séries d'animaux, ce n'est pas seulement les poussées fébriles intenses qu'ils ont présentées, mais la moyenne de la température sous laquelle leur vaccination a évolué ; or la vaccination des lapins pyrétiques s'est opérée sous une température nettement plus élevée que celle des animaux apyrétiques ; si l'on considère en outre les périodes de fièvre absolue, la différence est encore plus appréciable entre nos deux séries de lapins.

On nous fera peut-être le second reproche d'avoir mené très rapidement ces vaccinations qui par la même n'aboutissent pas à la production d'un sérum fortement anti-toxique ; certes, nous aurions pu les faire plus lentement en nous guidant entr'autres sur l'évolution du poids de l'animal et distançant de beaucoup nos différentes injections ; mais il nous a paru que les périodes fébriles produites dans ces conditions, auraient été en minorité sur l'ensemble de la durée de la vaccination ; de plus en procédant de la sorte nous avions en vue de nous mettre davantage dans les conditions de l'infection telle qu'elle évolue en durée dans les états morbides naturels.

---

§ C. — De l'influence de la pyrexie sur les animaux intoxiqués par la diphtérie.

Nous en arrivons maintenant au troisième point de vue qui nous a occupé au cours de ces expériences :

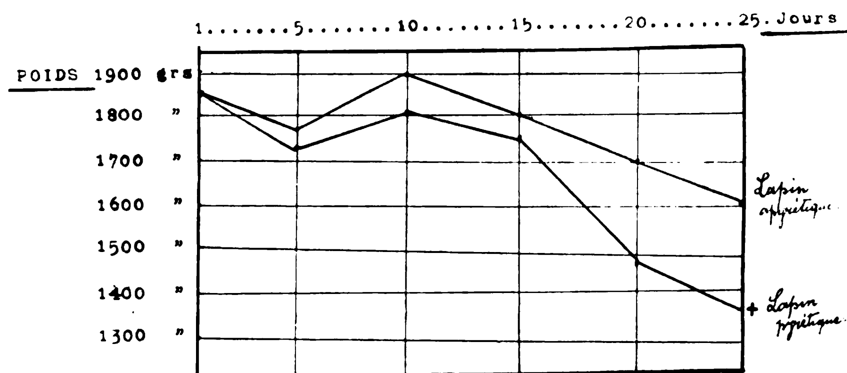
La fièvre se montrant comme un phénomène indifférent à la production de l'anti-toxine diphtérique, il était intéressant de voir comment elle influençait la nutrition et la survie de nos animaux. En d'autres termes si la fièvre n'exerce pas d'influence immunisatrice à proprement parler, peut-elle avoir une importance pronostique favorable ou défavorable sur l'évolution de l'intoxication diphtérique ?

Déjà nous trouvons dans nos expériences précédentes une première orientation sur l'action qu'exerce la pyrexie sur l'évolution du poids et de la résistance des animaux.

La première couple de lapins (voir expér. II) subit une évolution qui plaide nettement en faveur de l'influence pronostique défavorable de la fièvre ; il suffit de jeter un coup d'œil sur le graphique I (page 29) pour se convaincre de la réalité de cette affirmation.

Le lapin apyrétique subit une dénutrition beaucoup moins marquée que celle de son témoin et de plus il présente une survie de *50 jours* sur le fiévreux.

Dans l'expérience III les résultats en faveur du lapin apyrétique existent d'une façon absolue mais sont moins marqués : au 35e jour le lapin pyrétique a perdu *19* % de son poids, tandis que le lapin apyrétique n'en a perdu que *9.5* %.



Graphique I.

Malheureusement à la suite de l'injection d'une dose exagérée de toxine, les deux animaux succombent le même jour.

Les lapins de l'expérience IV se conforment également à la règle de la plus grande résistance de l'animal apyrétique : en effet, au 40e jour l'animal hyperthermique a perdu *25* % de son poids, alors que celui auquel nous avons épargné les hautes températures n'en a perdu que *14* % ; en outre, ce dernier présente une survie de *cinq jours* sur le lapin pyrétique.

L'expérience V nous révèle aussi une meilleure nutrition de l'animal apyrétique, mais nous ne pouvons rien conclure de la survie comparée des deux animaux, attendu que l'expérience se termine par la mort de l'animal pyrétique, à la suite d'une hémorrhagie de la carotide dans laquelle nous avions fait la prise de sang.

En résumé, sur les 8 lapins chez lesquels nous avons recherché le pouvoir anti-toxique du sérum, on remarque une différence très nette entre les lapins pyrétiques et les lapins apyrétiques, au point de vue de leur nutrition et survie. Ces derniers, toutes choses égales d'ailleurs, ont toujours eu la supériorité.

A ces différents animaux, nous joindrons encore deux couples de lapins vaccinés avec et sans fièvre comme les précédents mais dont nous n'avons pu doser le sérum par suite de la mort prématurée des sujets pyrétiques.

Expérience VI.

Cette expérience comprend deux lapins de 2 kilos 260 grs. L'évolution de leur vaccination est renseignée dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU VI.

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér	Pyramidon	Poids
1	8	0.00005	38.9	2260	38.8		2260
	11		38.7		38.7		
	13		38.9		39.1	0.20	
	16		39.4		38.4		
	20		38.8		38.6		
2	8		38.3		38.6		
	11		38.7		38.6		
	15		38.7		38.5		
	20		39.9		38.9	0.5	
3	9		38.2	2150	38.5		2150
	11		38.6		38.6		
	18		39		38.7		
4	8	0.000075	38.5		38.3		
	10		39.6		38.9	0.20	
	13		39.9		38.4		
	16		39.4		38.6		
	19		38.8		38.7		
5	8		38.5		38.6		
	12		38.8		38.8		
	15		39.2		38.9	0.15	
	19		39.8	2000	38.7		2150
6	8	0.001	38.2		38.4		
	10		38.8		38.8		
	13		39.8		38.8	0.10	
	16		40.5		39.1	0.10	
	19		39.4		38.7	0.10	
7	9		38.4		38.7		
	11		38.9		38.8		
	14		39.8		39	0.15	
	20		39.8		38.5		
8	8	0.01	38.5		38.6		
	10		39.4		39.3	0.20	
	12		40.2		38.2		
	16		40.9		38.9	0.10	
	18		40.7		38.5		
	20		40.2		38.8	0.10	

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
9	9		38.4		38.2		
	11		38.8		38.7		
	15		39.8		38.9		
	19		39.2		39.1	0.15	
10	10		38.3		38.3		
	14		39.6		39.2	0.15	
	18		38.7		38.2		
11	11		38.4	1900	38.3		2150
	18		38.4		38.2		
12	11		38.5		38.4		
13	11		38.4		38.6		
15	16		38.6	1950	38.7		2170
18	11		38.5		38.5		
20	7	0.01	38.3		38.3		
	9		39.2		38.5		
	11		40.2		38.9	0.10	
	14		39.8		39.1	0.10	
	19		39.6		38.7		
21	10		38.5	1800	38.7		1980
	18		38.4		38.6		
22	11		38.4		38.4		
23	16		38.3		38.5		
25	16		38.5	1900	38.5		2050
27	18		38.6		38.5		
29	11		38.3		38.7		
30	8	0.02	38.3		38.6		
	10		39		39	0.20	
	13		40.5		38.2		
	16		40.3		38.8		
	21		39.2		39	0.10	
31	8		38.4		38.4		
	11		38.8		38.8	0.10	
	16		39.5		38.7		
	20		39.6	1800	38.7		2000
32	16		38.4		38.6		
34	10		38.3		38.3		
	16		38.6		38.5		
35	8	0.04	38.4		38.9	0.15	
	10		39.6		38.5		
	13		39.9		38.4		
	16		38.6		38.9	0.10	
	19		38.9	1800	39.4	0.10	2080

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
36	9		38.6		38.7		
	11		38.9		38.9	0.15	
	14		39.9		38.7		
	19		38.8		38.7		
37	10		38.6		38.8	0.10	
	16		38.7		38.3		
38	11		38.7		38.4		
40	16		38.8	1700	38.8		1900
42	16		38.5		38.7		
44	10		38.1		38.5		
	18		38.3	1600	38.4		1950
45	*Mort.*						

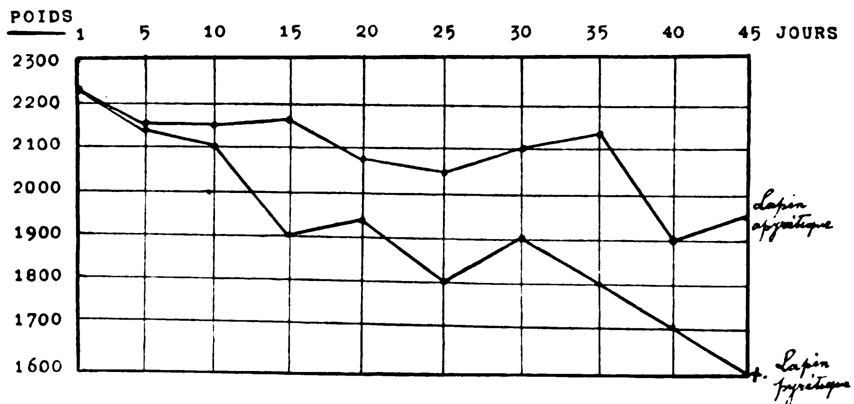
Comme le consigne ce tableau, la vaccination des 2 animaux a duré 45 jours.

La dose initiale de toxine injectée fut de 5 centièmes de milligr., la dose totale de 82 mlgr. environ.

Le lapin pyrétique a présenté 23 ascensions fébriles au-dessus de 39°5, le minimum de fièvre étant de 39°6 et le maximum de 40°9.

Le lapin apyrétique n'a atteint que 9 fois la série des 39° avec un maximum de 39°4 une fois ; il a reçu sur ce laps de temps 2 gr. 95 de pyramidon.

Il suffit de jeter un coup d'œil sur le graphique II ci-dessus qui traduit l'évolution du poids de ces 2 animaux pour se rendre compte que l'influence de la suppression des hautes températures fut des plus favorables :



Graphique II.

En effet au 45e jour le lapin pyrétique a perdu 30 % de son poids : cette perte se réduit à 9 % chez son compagnon apyrétique.

Un second fait important découle de cette expérience ; lorsqu'au 45e jour la mort du lapin pyrétique vint interrompre brusquement le but

que nous nous étions proposé, nous gardâmes pourtant l'animal apyrétique en observation sans continuer chez lui les injections puisqu'elles ne présentaient plus d'intérêt et nous avons constaté qu'il n'a succombé que *trois mois et demi* après cette date.

Cette expérience plaide donc fortement en faveur d'une influence défavorable de la fièvre, sur l'évolution du poids et de la survie de ces 2 animaux.

Expérience VII.

Nous opérons sur deux lapins de même poids soit de 2150 grs. La durée de leur vaccination fut de 38 jours ; à cette date le lapin pyrétique succombe.

Le tableau ci-dessous permet de suivre le cours des réactions fébriles produites.

TABLEAU VII.

Lapin pyrétique.					*Lapin apyrétique.*		
Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
1	8	0.0001	38.9	2150	39		2150
	10		39		38.9	0.10	
	13		39.7		38.9		
	16		39.6		39.2	0.15	
	20		39		38.7		
2	9		38.9		38.8		
	11		39.2		39.1		
	18		39		38.9		
	20		38.9		38.9		
3	8	0.0005	38.6		38.8		
	11		39.2		39.1	0.15	
	15		39.8		38.9		
	18		40		39.2	0.15	
	21		39.7		39.7		
4	8		38.4		38.6		
	11		38.7		38.9		
	19		38.9	1940	38.9		1950
5	11		38.8		38.8		
6	11		38.9		38.8		
7	8	0.001	38.7		38.7		
	10		39.2		38.9		
	14		39.9		39.2	0.15	
	18		39.8		39		
	20		39.7		39.1	0.10	
8	8		38.9		38.8		
	10		38.8		38.9		

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
	14		38.9		39		
	19		39.8		38.9		
9	11		38.9		38.7		1950
	19		38.8	1900	38.9		
10	11		38.9		38.7		
11	8	0.005	38.8		38.8		
	10		39.1		39.1	0.15	
	13		40.5		38.8		
	16		41		39	0.15	
	20		39.9		38.8		
12	8		38.6		38.7		
	11		38.9		38.8		
	16		38.7		38.9		
	20		39.8		39.4	0.15	
13	9		38.6		38.8		
	18		38.8		39.2	0.10	
14	11		38.7		38.8		
15	11		38.7	1840	38.7		1920
16	16		38.8		38.7		
17	8	0.008	38.7		38.8		
	10		39.1		39	0.10	
	13		39.8		39	0.10	
	16		39.9		38.7		
	20		39.4		39.2	0.10	
18	9		38.7		38.8		
	13		39.5		38.8		
	16		39.8		39.1	0.10	
	20		39.2		39		
19	9		38.6		38.8		
	11		38.7		38.8		
20	12		38.7	1820	38.9		1950
22	13		38.8		38.7		
23	8		38.6		38.8		
24	8	0.01	38.8		38.8		
	11		39		39	0.10	
	16		39.8		38.9		
	19		39.6		39.1	0.15	
	20		40.5		38.8		
25	9		38.6		38.7		
	13		38.7		38.9		
	19		38.7		38.8		
26	11		38.8		38.7		
27	13		38.7		38.7		

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
28	13		38.7		38.9		
29	8	0.01	38.8	1800	38.8		1950
	11		39.4		39.2	0.15	
	13		39.8		39		
	16		40.7		39.4	0.15	
	20		39.7		38.9		
30	9		38.9		38.7		
	11		39.8		39	0.15	
	20		39.7		38.9		
31	9		38.6		38.7		
	19		38.7		38.9		
32	11		38.6		38.6		
33	11		38.8		38.7		
34	8	0.02	38.7		38.8		
	11		38.9		39.2	0.15	
	13		39.9		39		
	16		39.7		39.2	0.10	
	20		38.7	1730	38.6		1900
35	9		38.8		38.7		
	13		38.9		39		
	19		38.8		38.9		
36	11		38.7		38.9		
37	8	0.025	38.7		38.8		
	11		38.9		39		
	13		38.7		39.2		
	20		38.8		39		
38	9		36.7	1700	38.9		1860
	11		*mort*		38.9		

La différence entre les températures de nos deux animaux est manifeste ; en effet, le lapin pyrétique dépasse 25 fois la température de 39°5 avec un maximum de 41°, alors que l'autre animal n'a jamais dépassé 39°4, grâce aux injections préventives répétées de pyramidon.

Au 38e jour, date à laquelle l'animal pyrétique succombe, il a perdu 20 % de son poids, alors que le lapin apyrétique n'a subi qu'un amaigrissement équivalent à 9 % de son poids initial.

Outre l'avantage du poids, cet animal présente encore une survie de *11 jours* sur son témoin pyrétique.

L'influence défavorable de la fièvre sur l'économie du lapin intoxiqué par la diphtérie apparait plus nettement encore si on soumet ces animaux à une vaccination à la fois plus intense et poussée plus rapidement.

Cela résulte des deux expériences suivantes par lesquelles nous terminons la première partie de notre travail.

Expérience VIII.

Cette expérience comprend 2 petits lapins, pesant chacun 1230 grs. L'évolution de leur intoxication est consignée ci-dessous :

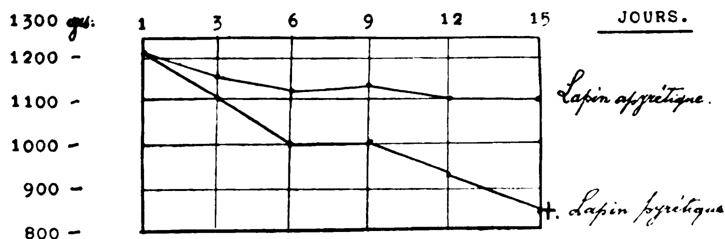
TABLEAU VIII.

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
1	8	0.0001	38.7	1230	38.8		1230
	10		39		38.9	0.10	
	13		39.7		38.7		
	16		39.9		38.9	0.10	
	20		39.9		39		
2	9		39		38.7		
	11		39.3		38.9		
	14		38.7		39.3	0.10	
	19		38.9		38.4		
3	8	0.001	38.8		38.3		
	10		38.9		38.9		
	13		39.9		39.1	0.10	
	16		40.8		38.8		
	19		40.6		39.5	0.10	
	21		40.3	1100	38.7		1150
4	9		39.3		38.4		
	11		39.2		38.8		
	14		38.9		38.9		
	19		39.2		39	0.05	
5	9		38.8		38.8		
	13		38.9		38.7		
	19		39.1		38.8		
6	8	0.004	38.8		38.4		
	10		39		39.1	0.10	
	13		39.8		38.6		
	16		40.3		38.9		
	20		39.7		38.7		
7	9		38.8		38.3		
	11		39.2		38.9		
	15		39.3	1000	38.9		1120
	19		38.8		38.8		
8	9		38.2		38.4		
	13		38.7		38.8		
	19		38.6		38.8		
9	9		38.3		38.4		
	13		38.9		38.9		
	19		38.4	1050	38.8		1140

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
10	8	0.008	38.3		38.8		
	10		38.8		39	0.10	
	13		39.5		38.8		
	16		39.8		38.9	0.10	
	20		39.9		38.5		
11	9		38.6		38.4		
	11		38.6		38.8		
	14		39.2		39	0.05	
	16		39.8		38.8		
	19		39.9		38.9		
12	9		38.3		38.5		
	13		39.6		39	0.05	
	19		38.9		38.7		
13	9		38.3		38.4		
	13		38.8		38.9		
	19		38.9	940	38.8		1100
14	8	0.025	38.2		38.5		
	10		38.8		38.9	0.10	
	13		38.9		38.8		
	18		38.8		38.5		
	20		39.5		38.9	0.10	
15	8		38		38.6		
	11		37.5		39.1	0.05	
	14		37.3	850	38.8		1100
	19		36.5		38.9		
	Mort.				*Survie de 20 jours.*		

Comme il résulte de ce tableau, ces deux lapins reçoivent en l'espace de 15 jours, 38 milligr. en chiffres ronds de toxine diphtérique.

Le lapin pyrétique présente 15 ascensions de température au-dessus de 39°5 avec un minimum de 39°6 et un maximum de 40°8. Le lapin



Graphique III

apyrétique, grâce à 1 gr. 30 de pyramidon réparti durant ce temps, n'atteint que 8 fois la série de 39° avec une fois un maximum de 39°5.

Cette expérience a présenté une allure trop brusque et trop rapide pour vouloir tenter ici un dosage du pouvoir anti-toxique du sérum de nos animaux.

Il suffit de jeter un coup d'œil sur le graphique de leur poids comparé (Graphique III) pour voir que l'hyperthermie a déterminé une dénutrition beaucoup plus marquée chez le lapin qui en fut affecté que chez son témoin apyrétique, en effet ce dernier n'a perdu que 10 % de son poids, à mettre en regard des 30 % perdus par le témoin pyrétique.

La dénutrition du lapin pyrétique aboutit à la mort de l'animal le 15e jour ; le témoin pyrétique lui a survécu 20 jours.

Expérience IX.

Cette expérience comprend 2 lapins de 1900 grs ; elle diffère des précédentes en ce que l'inoculation de toxine diphtérique fut faite directement dans le sang. L'effet produit par les injections est le même que celui qu'on obtient par la voie sous-cutanée.

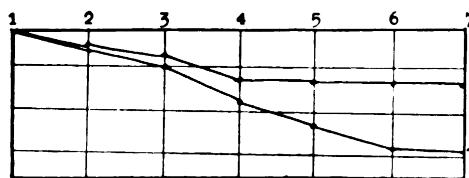
Seulement, il convient de bien surveiller les températures de l'animal, car les réactions fébriles sont souvent plus intenses et plus rapides.

TABLEAU IX.

Lapin pyrétique					*Lapin apyrétique.*		
Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
1	8 1/2	0.001	38.8	1900	38.7		1890
	10		39		39.1	0.15	
	13		40.4		38.8		
	15		40.6		38.9	0.05	
	18		39.8		38.7		
	21		39.4		38.8		
2	8		38.7		38.5		
	11		38.8		38.9	0.10	
	13		38.8		38.5		
	16		39.2		38.7		
	20		38.5	1800	38.7		1820
3	8 1/2	0.005	38.5		38.5		
	10		39		38.9	0.10	
	13		40.6		38.6		
	16		40.5		38.9	0.15	
	20		39.9		38.3		
4	8		38.3		38.2		
	11		38.9		38.8		
	13		38.8		38.8		
	20		38.7	1750	38.7		1790
5	8 1/2	0.015	38.3		38.3		
	10		38.5		39.4	0.15	
	13		38.9		38.3		
	15		40.8		39.2	0.15	

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
	18		40.8		38.8		
	21		39.9		38.9	0.10	
6	8		38.3		38.5		
	11		38.5		38.7		
	16		38.6		38.5		
	20		38		38.7		
7	8		38.2		38.4		
	11		38		38.4		
	14		37.5		38.8		
	16		37.3		38.7		
	20		*Mort*	1620	38.7		1780
8	8				38.9	0.05	
	11				38.8		
	20				38.7		
9	8				38.4		1700
	11				38.6		
	20				38.8		
10	8				38.4		
	11				38.3		
11	8				38.5		
	11				38.9		
12	11				38.7		
13	11				38.6		
14	11				38.9		1650
15	11				38.8		
16	11				38.8		
17	11				38.8		
18					*Mort*		1600

Comme il résulte de la lecture de ce tableau, les injections de toxine ont été arrêtées au 5e jour, l'animal ayant reçu en tout 21 milgr. de poison.



Graphique IV.

Le lapin fièvreux a présenté 9 ascensions fébriles au-dessus de 39°5, dont 6 au-dessus de 40°4, avec un maximum de 40°8.

Le lapin apyrétique a reçu en 8 jours 1 gr. de pyramidon et sa température n'a guère dépassé 39°.

L'évolution du poids comme la survie comparées de ces 2 animaux sont encore en faveur du lapin apyrétique, en effet cet animal survit 10 jours à son témoin.

Le 8e jour le lapin pyrétique a perdu *20* % de son poids alors que son compagnon apyrétique n'a perdu que *10* %. La courbe comparée de poids est consignée dans le graphique IV.

Résumons maintenant les résultats des expériences qui font l'objet de ce paragraphe.

Si nous additionnons les lapins dont le sérum a été l'objet d'un dosage du pouvoir anti-toxique avec les animaux qui ont subi une intoxication diphtérique sans que le dosage ait pu avoir lieu ou ait présenté quelqu'intérêt, nous arrivons à un total de 16 lapins dont 8 pyrétiques et 8 apyrétiques.

Les animaux pyrétiques présentent sans exception une dénutrition plus marquée que celle des animaux apyrétiques ; le bénéfice de ces derniers varie de 4 % à 21 %.

En ce qui concerne la survie de ces deux catégories d'animaux l'avantage est encore du côté de la série apyrétique. Le bénéfice de la survie des composants de cette série, comparé à ceux de la série pyrétique est variable et atteint jusqu'à 3 mois et demi.

Nous pouvons affirmer que tous nos animaux, sans exception ont succombé à une intoxication diphtérique et que d'autres facteurs éventuels, étrangers à leur intoxication ne peuvent être incriminés dans la genèse de leur mort.

Les symptômes caractéristiques que nos animaux ont présentés avant leur mort nous renseignent sur l'origine diphtérique de cette dernière.

Les lésions de la diphtérie du lapin varient suivant que l'on considère une intoxication aigüe ou une intoxication chronique.

Comme type d'une intoxication aigüe nous prendrons par exemple l'animal pyrétique de l'expérience IX.

Nous considérons comme telle, une intoxication qui dure environ une semaine. On peut produire des intoxications suraigües amenant la mort en moins de 24 heures avec peu de symptômes appréciables ; ce genre d'intoxication qui mène rapidement à l'hypothermie ne nous intéresse pas.

Les intoxications aigües présentent comme troubles locaux : de la rougeur et du gonflement œdémateux plus ou moins étendu à l'endroit de l'injection sous-cutanée.

Dans l'abdomen il se produit de la congestion du mésentère, de l'épiploon, avec de petites ecchymoses vasculaires ; la muqueuse in-

testinale se montre très irritée ; le foie est en dégénérescence graisseuse ; les reins sont hyperhémiés ; les capsules surrénales sont fortement hémorrhagiques ; ce dernier phénomène est assez caractéristique de l'intoxication diphtérique.

Comme types d'animaux qui succombent à une intoxication chronique nous mentionnerons par exemple : les animaux des expériences VI et VII.

Nous retrouvons dans cette intoxication les symptômes que nous avons déjà mentionnés. De plus on voit survenir aux endroits d'inoculation sous-cutanée des phénomènes nécrotiques plus ou moins étendus ; en outre, apparaissent des paralysies tardives, très fréquentes après une intoxication d'une certaine durée, elles se localisent volontiers aux membres postérieurs et envahissent souvent progressivement tout le corps de l'animal.

Celui-ci maigrit considérablement, il a le poil hérissé, il est prostré, cachectique, présente parfois de petites crises convulsives, devient hypothermique et meurt.

D'après ces symptômes, il est aisé d'apprécier le cours de l'intoxication diphtérique et de pouvoir lui attribuer la mort de l'animal.

Or, sans exception, tous les animaux qui ont succombé au cours de nos expériences ont présenté l'un ou l'autre des tableaux morbides ou nécropsiques que nous venons de décrire, suivant la rapidité avec laquelle leur intoxication a évolué.

Nous croyons donc être en droit de conclure que si la fièvre est indifférente à la production des anti-toxines, elle exerce une influence hautement défavorable sur l'économie générale des lapins intoxiqués par la diphtérie.

CHAPITRE II.

De l'influence de la fièvre sur la formation des agglutinines et sur l'évolution de l'infection typhique chez le lapin et chez le chien.

Les expériences qui forment l'objet de la seconde partie de ce travail ont été poursuivies dans le but d'étudier l'influence de la fièvre sur la formation des agglutinines typhiques et sur la résistance comparée des animaux fièvreux et afébriles, au cours de l'infection par le bacille d'EBERTH.

Nous avons cru intéressant d'envisager ce double point de vue, parce que les agglutinines bien qu'étant des anti-corps d'origine microbienne ne représentent pourtant pas un moyen de défense de

l'organisme : en effet, les microbes agglutinés peuvent très bien proliférer à nouveau et d'autre part, c'est un fait connu en séro-thérapie qu'un sérum agglutinant très actif peut n'avoir qu'un pouvoir immunisant très restreint et vice-versa.

Nous étions donc curieux de voir si l'influence de la fièvre modifierait d'une part la production des agglutinines et d'autre part influencerait parallèlement ou non la résistance de nos animaux à l'infection.

Dans ces expériences, nous avons suivi la même méthode que celle que nous avons exposée dans nos recherches précédentes ; c'est-à-dire que nous avons comparé au double point de vue qui nous occupe, deux animaux mis dans les mêmes conditions d'expérimentation, sauf que l'un est abandonné à son évolution naturelle et que l'autre est maintenu apyrétique à l'aide d'une médication ad hoc.

Pour réaliser nos expériences, nous nous sommes servi habituellement d'émulsion de bacilles typhiques tués. Nous avons préféré employer des germes morts parce que la quantité active qu'on injecte se laisse plus facilement doser que lorsqu'on procède avec des émulsions vivantes ; nous avons d'ailleurs fait une expérience avec des bacilles vivants qui n'a différé en rien des précédentes.

Les germes dont nous nous sommes servi provenaient d'une souche de bacilles typhiques dont la virulence avait été exaltée par des passages successifs dans le péritoine de rats et de cobayes ; ces germes se montraient très virulents pour les chiens et les lapins qui ont servi à ces expériences.

Voici comment nous avons fait nos émulsions : les bacilles étant ensemencés sur de l'agar et portés à la couveuse, nous attendons que la surface de ce milieu se soit couverte d'un enduit blanc épais ; nous raclons celui-ci et nous le mettons en suspension dans un bouillon déjà ensemencé depuis 24 heures avec les mêmes germes ; nous suspendons de la sorte le raclage de 15 tubes d'agar dans 10 ctm^3 de bouillon ; l'émulsion est alors portée à la couveuse pendant 24 heures, additionnée de thymol et reportée encore une heure à l'étuve. Après 24 heures une pareille émulsion est sûrement tuée.

Chacune de nos expériences a été faite avec une émulsion qui lui était exclusivement réservée.

Suivant les cas nous avons pratiqué chez nos animaux des inoculations intra-péritoniales, intra-veineuses ou sous-cutanées.

§ A. — Formation des agglutinines dans une vaccination apyrétique naturelle.

Expérience I.

Cette expérience a été faite avec un lapin de 2350 grs. En l'espace de 13 jours nous lui inoculons progressivement six dixièmes d'une émulsion dont 1 ctm³ tuait un lapin de poids moyen en 48 heures.
Le détail de cette expérience est mentionné dans le tableau I.

TABLEAU I.

Jour	Heure	Emuls	Tempér.	Poids	Jour	Heure	Emuls.	Tempér.	Poids
1	8	0.05	38.8	2350	7	8		38.6	
	10		38.9			11		38.7	
	13		39			16		38.7	
	17		38.9			19		38.9	2250
	20		38.9		8	8	0.15	38.6	
2	8		38.8			10		38.9	
	11		38.7			13		38.9	
	15		38.9			17		38.8	
	20		38.8			21		38.9	
3	8	0.08	38.7		9	8		38.6	
	10		38.9			11		38.9	
	13		39.1			15		38.7	
	16		39			19		38.8	2250
	20		38.9		10	8		38.7	
4	9		38.7			11		38.8	
	11		38.8			17		38.8	
	16		38.9		11	8	0.20	38.7	
	20		38.9	2300		10		39.2	
5	9		38.7			13		39	
	13		38.7			16		38.9	
	19		38.9			20		38.9	
6	8	0.12	38.6		12	9		38.7	
	10		39			11		38.9	
	13		39.1			16		38.9	
	16		38.9			19		38.8	2300
	20		38.8		13	8		38.8	
						11		38.8	

Comme il résulte de ce tableau l'intoxication par le bacille typhique a été subie par l'animal, d'une part sans la moindre élévation thermique anormale et d'autre part sans modification sensible de son poids.

Après 13 jours nous avons éprouvé le pouvoir agglutinant de son

sérum sur des bacilles vivants en cultures fraîches de 12 à 24 heures ; les résultats de cette épreuve sont mentionnés dans le tableau suivant :

Dilutions			Résultats de l'Agglutination
Sérum		Culture	
1	pour	50	positif
1	»	100	id.
1	»	200	id.
1	»	500	négatif
1	»	1000	id.

Ce lapin présente donc un sérum manifestement agglutinant à la dose de 1/200e [1], or comme il n'a présenté aucune manifestation d'hyperthermie, nous sommes en droit de conclure que les réactions hyperthermiques ne sont pas nécessaires à la production des agglutinines.

Dans les expériences suivantes, nous nous sommes demandé si l'hyperthermie modifiait dans l'un ou l'autre sens la production de ces anti-corps chez l'animal.

§ B. — De l'influence de la fièvre sur la production des agglutinines.

A. — EXPÉRIENCES SUR LE LAPIN

Expérience II.

Dans cette expérience nous avons cherché à produire des agglutinines chez 2 lapins de même poids, un pyrétique, l'autre apyrétique, à la suite d'une injection intra-péritonéale de 1 ctm³ environ d'une émulsion de bacilles morts qui tuait le lapin en 5 à 7 jours à la dose de 0.4 ctm³ par kilogramme d'animal.

Le lapin pyrétique est abandonné à lui-même, le lapin apyrétique est maintenu tel par des doses répétées de pyramidon.

Les détails de cette expérience sont relatés dans le tableau suivant :

TABLEAU II.

		Lapin pyrétique.			*Lapin apyrétique.*		
Jour	Heure	Temp.	Poids	Emuls.	Temp.	Pyramidon	Poids
1	8	38.7	2250	1 ctm³	38.8		2250
	10	38.9			38.8		
	12	39			39	0.10	

[1] Nous avons pu nous assurer que le sérum de lapins normaux donne à peine une agglutination au 1/10e.

Jour	Heure	Temp.	Poids	Emuls.	Temp.	Pyramidon	Poids
	15	39.8			38.9	0.10	
	18	40.2			38.7		
	20	40.5			38.9	0.15	
2	8	39.8			38.8		
	10	40.2			38.9		
	12	40.3			39.2	0.15	
	15	40.5			38.8		
	18	41.2			38.9	0.05	
	20	41.1	2000		39.2	0.15	2000
3	8	39.8			38.9		
	10	40.2			39.3	0.10	
	12	39.5			38.7		
	15	39.8			38.8		
	19	40.3			38.9	0.15	
4	8	39			38.7		
	12	39.8			38.9	0.10	
	16	39.8			38.6		
	20	39.8	1900		38.9	0.15	2120
5	8	39			39.2	0.05	
	11	39.5			38.9	0.10	
	14	39.3			38.4		
	19	38.5	1850		39.1	0.15	2100
6	8	37			38.7		
	11	*Mort*			38.8		
	15				38.8		
	20				38.9	0.10	2000
7	9				38.7	*Survie de 15 jours*	

A la lecture de ce tableau, on remarque que le lapin fiévreux a évolué avec une suite presque ininterrompue de températures fort élevées ; il succombe le 6e jour.

D'autre part, il nous a fallu administrer beaucoup de pyramidon (1 gr. 70 en 6 jours) pour maintenir l'autre animal apyrétique, mais nous y réussissons pleinement ; en effet, notre lapin qui avait une température initiale de 38°7 à 39° n'a pas dépassé 39°3.

Faisons remarquer encore qu'au moment de sa mort le lapin pyrétique avait perdu *17* 0/0 de son poids, le lapin apyrétique, au contraire est bien portant et n'a perdu que *7* 0/0 de son poids initial.

Au 5e jour de l'expérience, l'état du lapin pyrétique étant très précaire, nous avons fait une prise de sang chez nos animaux pour doser le pouvoir agglutinant de leurs sérums.

Voici le résultat de cette opération :

Dilutions			Lapin pyrétique Résultats	Lapin apyrétique Résultats
Serum		Culture		
1	pour	10	+	+
1	"	20	+	+
1	"	100	+	+
1	"	200	+	+
1	"	1000	—	—

Comme il résulte de cet examen, le pouvoir d'agglutination des deux sérums est sensiblement le même. Nous dirons pourtant que chez l'animal apyrétique, la précipitation nous a paru s'effectuer plus rapidement. A la dilution de 1/200 le tube concernant le lapin pyrétique ne s'est pas éclairci, toutefois le trouble était produit par des grumeaux microbiens franchement agglutinés comme nous avons pu nous en assurer au microscope.

Donc dans ces conditions s'il existe une différence, c'est en faveur de l'animal apyrétique. Sa résistance et sa survie sont manifestes.

Expérience III.

Dans cette expérience, nous avons recherché le pouvoir agglutinant après une intoxication typhique poursuivie plus longtemps : soit pendant *21 jours*.

L'émulsion bacillaire qui a servi à ces expériences était moins toxique que la précédente, comme le prouve la dose initiale de 1 ctm^3 qui ne détermine pas la mort des animaux.

Cette expérience est faite sur deux lapins dans des conditions de nutrition et de poids identiques. Nous avons détaillé le cours de cette intoxication dans le tableau suivant :

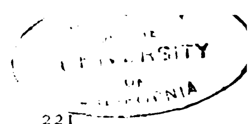
TABLEAU III.

		Lapin pyrétique.			*Lapin apyrétique.*		
Jour	Heure	Temp.	Emuls.	Poids	Temp.	Pyramidon	Poids
1	8	38.9	1 ctm^3	2200	38.9		2200
	11	38.7			38.7		
	15	38.9			38.9	0.10	
	20	39.8			39.2	0.15	
2	8	39.2			39.3	0.10	
	10	40.5			38.9	0.15	
	12	40.3			38.6		
	15	40.8			38.6		

Jour	Heure	Temp.	Emuls.	Poids	Temp.	Pyramidon	Poids
	17	40.2			38.7	0.05	
	20	40.1			38.7	0.05	
3	8	38.8			38.8		
	10	38.7			38.9	0.15	
	13	38.5			38.5		
	17	38.9			38.5		
	20	38.9		1700	38.6		1900
4	8	38.2			38.9	0.10	
	11	37.8			38.6		
	16	37.8			38.8		
	20	37.7			39.2	0.15	
5	9	38.1			38.3		
	12	38.3			38.7		
	16	38.4		1700	38.9	0.15	2000
	20	38.4			38.5		
6	9	38.4			38.6		
	11	38.5			38.7		
	16	38.6			38.7		
	20	38.7			38.6		
7	8	38.5			38.4		
	13	38.5			38.9	0.10	
	20	38.7			38.8		
8	9	38.4	1 ctm³		38.4		
	10	38.2			38.1		
	13	39.8			38.9	0.10	
	17	39.9			38.9	0.10	
	21	40.1			38.5		
9	9	39.4			38.7		
	11	39.8			38.9	0.10	
	17	39.9			38.7		
10	8	38.5		1670	38.5		1970
	11	38.6			38.6		
	14	38.7			38.7		
	20	38.7			38.7		
11	8	38.3	3/4 ctm³		38.4		
	12	38.8			38.8		
	13	38.9			38.9	0.10	
	16	38.9			38.5		
	20	38.8	1 ctm³		38.7		
12	8	38.3			38.9		
	11	38.8			38.8	0.10	
	13	39.8			38.6		
	16	39.7			38.9	0.10	
	20	38.9			38.5		

Jour	Heure	Temp.	Emuls	Poids	Temp.	Pyramidon	Poids
13	8	38.5			38.5		
	11	38.8			38.7		
	16	39.8			38.9	0.10	
	20	39.6			38.8	0.10	
14	8	39.4			38.7		
	11	39.8			38.6		
	16	39.2			38.7		
	20	39.9			38.8		
15	8	38.6			38.7		
	11	38.7			38.8		
	16	38.7			38.7		
	20	38.9			38.7		
16	8	38.6			38.6		
	11	38.8			38.7		
	14	38.9			38.7		
	18	39.2			38.7		
17	8	39.2	1/2 ctm³	1600	38.4		2100
	11	39			38.7		
	14	38.7			38.8		
	17	38.7			38.8		
18	9	38.6			38.5		
	13	38.7			38.8		
	20	38.8			38.6		
19	9	38.5			38.6		
	11	38.6			38.5		
	19	38.6			38.6		
20	9	38.6			38.5		
	11	38.6			38.6		
	20	38.7			38.7		
21	8	38.3	1 3/4 ctm³		38.4		
	10	38.7			38.9	0.15	
	13	38.8			38.6		
	16	37			39.2	0.20	
	20	36.7		1550	38.6		2000
22		*Mort*			38.4		
	10				38.7		
	15				38.7		
	20				38.9		
23	11				38.6		

Comme il résulte de ce tableau, ces animaux ont reçu endéans les 21 jours, la quantité totale de 6 ctm³ d'une même émulsion de bacilles typhiques répartie en 6 injections.



La première injection est suivie le soir même et le lendemain de vives réactions fébriles chez l'animal pyrétique ; il en est de même lors de la 2e et de la 4e dont l'effet hyperthermique se prolonge durant 3 jours.

Dans la suite soit du 15e au 21e jour cet animal ne présente plus de températures franchement fébriles.

Le lapin apyrétique, grâce à des injections répétées de pyramidon (2 gr. 40 en tout), n'a pas présenté une seule réaction fébrile, le maximum a été de 39°3 après la première injection.

La réaction de WIDAL est pratiquée chez ces deux animaux le 20e jour, soit 3 jours après la 5e injection de bacilles.

Les résultats de cet essai sont renseignés ci-dessous :

Dilutions			Lapin pyrétique Résultats	Lapin apyrétique Résultats
Serum		Culture		
1	pour	100	+	+
1	»	200	+	+
1	»	500	+	+
1	»	1000	+	+
1	»	2000	—	—

Chez nos deux animaux le pouvoir agglutinant s'est montré sensiblement le même : il est franchement positif au millième.

Cette expérience confirme en tous points la précédente, tant au point de vue du pouvoir agglutinant du sérum des lapins qu'au point de vue de l'influence de la pyrexie sur la résistance de l'animal.

La fièvre comme l'apyrexie n'ont exercé aucune influence sur la formation des agglutinines ; par contre, l'apyrexie a influencé favorablement la terminaison de l'intoxication. En effet, le lapin pyrétique est trouvé mort le 22e jour ayant perdu *29* % de son poids ; à ce moment le lapin apyrétique n'en a perdu que *9 1/2* %. Ajoutons que ce dernier animal s'est complètement *rétabli*.

Expérience IV.

Dans cette expérience, nous avons recherché le pouvoir agglutinant du serum de 2 lapins après une intoxication rapide produite par l'injection de l'émulsion typhique, non plus dans le péritoine, mais directement dans le sang.

Le tableau ci-dessous donne le détail de l'expérience en ce qui concerne les doses injectées, la température et le poids de l'animal.

TABLEAU IV.

		Lapin pyrétique			*Lapin apyrétique*		
Jour	Heure	Temp.	Emuls.	Poids	Temp.	Pyramidon	Poids
1	8	38.9	0.40	2050	38.8		2040
	9 1/2	38.9			39.2	0.20	
	11	*40.7*			38.3		

Jour	Heure	Temp.	Emuls.	Poids	Temp.	Pyramidon	Poids
	13	*40.5*			38.6		
	16	*39.8*			38.9	0.15	
	21	*39.8*			38.7		
2	8	38.3			38.4		
	11	38.8			38.4		
	13	38.9			38.8		
	15	39.8			38.8		
	20	38.7			38.7		
3	8	38.3	0.60		38.3		
	9	38.9			38.7		
	10	*39.9*			39.5	0.20	
	13	*40.8*			38.3		
	16	*40.5*			38.9	0.10	
	20	38.9		1900	39.2	0.10	1950
4	8	38.1			38.7		
	11	38.5			38.7		
	15	38.5			38.8		
	20	38.8			38.6		
5	8	38.4	1.00		38.2		
	10	38.8			38.7		
	13	*39.8*			39.1	0.15	
	16	*40.6*			38.7		
	20	*39.8*			39.2	0.15	
6	8	37.6			37.9		
	10	38.1			38.2		
	13	38.1			38.3		
	16	38.8			38.4		
	20	38.2		1800	38.7		1870
7	*Mort.*				*Survie de 3 jours.*		

Cette expérience a été poursuivie pendant 7 jours ; les deux lapins ont reçu 2 grammes d'émulsion répartis en 3 injections. Il suffit de jeter un coup d'œil sur le tableau pour voir que le lapin fébrile a présenté dès la première injection des réactions thermiques vives et répétées. Au contraire le 2e lapin est resté apyrétique grâce à des injections répétées de pyramidon, soit 1.05 gr. en tout.

Le maximum de température qu'il a présenté est de 39°5, observé passagèrement. La prise de sang a lieu le 6e jour ; les résultats de l'épreuve de l'agglutination sont rangés ci-dessous :

Dilutions			Lapin pyrétique Résultats	Lapin apyrétique Résultats
Serum		Culture		
1	pour	10	+	+
1	»	20	+	+
1	»	100	+	+
1	»	500	±	±
1	»	1000	—	—

Les sérums de ces 2 animaux n'ont pas présenté de différence dans leur pouvoir d'agglutination, la réaction est également douteuse chez tous deux à la dilution au 1 500.

Ce pouvoir agglutinant s'est donc montré sensiblement le même que chez les animaux intoxiqués aussi rapidement par la voie péritonéale.

Il y a pourtant une différence dans les résultats fournis par ces deux modes d'administration.

En effet, dans notre expérience III où l'administration du poison fut intra-péritonéale, le lapin apyrétique s'est complètement rétabli. Dans l'expérience présente la survie du lapin apyrétique n'a dépassé que de *3 jours* la mort de l'animal pyrétique.

Expérience V.

Cette expérience ne diffère de la précédente que par sa durée plus longue ; en effet, les deux lapins sont tenus en observation respectivement pendant 13 et 16 jours durant lesquels ils reçoivent 4 ctm³ 40 d'émulsion injectés directement dans le sang.

L'évolution de leur intoxication est renseignée, dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU V.

		Lapin pyrétique			*Lapin apyrétique*		
Jour	Heure	Temp.	Emuls.	Poids	Temp.	Pyramidon	Poids
1	8	38.8	0.50	2300	38.8		2300
	11	*39.8*			38.7		
	13	*40.1*			37.2		
	16	*40.3*			38.8	0.10	
	20	*39.8*			38.8	0.20	
2	8	39.3			38.9	0.10	
	11	*39.8*			38.8		
	14	*40.5*			38.9	0.15	
	16	*39.8*			38.3		
	20	39.5			38.8	0.10	

Jour	Heure	Temp.	Emuls.	Poids	Temp.	Pyramidon	Poids
3	8	39			38.7		
	11	39.3			38.8	0.10	
	14	38.8			38.7		
	18	38.7			38.6		
4	8	38.7	0.65	2100	38.7		2200
	11	*39.6*			39.2	0.10	
	13	*40.5*			38.9	0.20	
	17	*39.7*			38.8	0.10	
5	8	38.7			38.7		
	11	38.8			38.8		
	13	38.8			38.7		
	19	38.7			38.7		
6	8	38.5	0.75		38.5		
	11	39.2			38.9	0.20	
	15	*40.5*		1850	38		1970
	17	*39.6*			38.2		
	20	38.5			38.2		
7	9	38.4		1850	38.3		2040
	12	38.4			38.4		
	15	38.6			38.5		
	21	38.5			38.5		
8	8	38.4	1.00		38.4		
	10	38.9			38.9	0.15	
	13	38.9			38.6		
	16	*39.6*			38.7	0.10	
	18	38.6			38.5		
	20	38.7		1880	38.8	0.10	2000
9	9	38.6			38.5		
	11	38.7			38.8	0.10	
	14	38.8			38.5		
	18	38.7			38.4		
	20	38.9			38.5		
10	8	38.5	1.00		38.4		
	10	*39.6*			39.2	0.15	
	13	*39.8*			38.6		
	16	*39.9*			38.3		
	18	*39.6*			38.9	0.10	1900
11	8	38.4	0.50		38.4		
	10	*39.7*			39.3	0.15	
	13	39.5			38.9		
	16	39.5			38.8		
	20	38.9			38.9	0.10	
12	8	38.9			38.3		

Jour	Heure	Temp.	Emuls.	Poids	Temp.	Pyramidon	Poids
	10	39.2			38.6		
	13	39.4			38.8		
	16	39.2			38.7		
	20	39		1700	38.8		1800
13	9	38.5			38.7		
	12	37.5			39.1		
	18	37.5			39		
	20	*Mort.*			*Survie de 3 jours.*		

Le lapin que nous avons laissé évoluer avec ses réactions thermiques présente de vives élévations de température durant ces 12 jours.

Son compagnon apyrétique ne dépasse pas 39°3, grâce à l'administration totale de 2 gr. 35 de pyramidon.

La réaction de WIDAL pratiquée le 12e jour nous donne les résultats suivants :

Dilutions			Lapin pyrétique Résultats	Lapin apyrétique Résultats
Serum		Culture		
1	pour	100	+	+
1	»	200	+	+
1	»	500	+	±
1	»	1000	—	—
1	»	2000	—	—

On remarque qu'il existe une légère différence dans le pouvoir d'agglutination de ces 2 animaux, en effet au 500e le sérum du lapin pyrétique donne encore une réaction franchement positive alors que le pouvoir agglutinant du sérum du lapin apyrétique se trouve déjà diminué.

Nous avons encore observé une variation dans cette propriété du sérum chez les animaux de l'expérience II, mais le bénéfice était à l'avantage de l'animal apyrétique.

Nous terminerons la série des expériences que nous avons instituées chez le lapin, par un essai de vaccination chez ces animaux à l'aide de cultures vivantes inoculées par la voie sous-cutanée.

Ce genre d'inoculation a déjà été accompli par GILBERT et GIRODE (1) qui ont pu déterminer chez le cobaye, à la suite d'inoculations sous-cutanées de cultures vivantes, une affection très voisine de la fièvre typhoïde humaine, tant par son évolution que par les lésions produites.

(1) Société de biologie, 2 mai 1891.

Expérience VI.

Dans cette expérience deux lapins de même poids reçoivent sous la peau du flanc 6 ctm³, en chiffres ronds, d'émulsion bacillaire moins concentrée que les précédentes et *vivante*.

Nous répartissons cette dose en 6 injections durant les 28 jours que l'expérience se prolonge.

L'évolution thermique de cette vaccination est consignée dans le tableau suivant :

TABLEAU VI.

Lapin pyrétique					*Lapin apyrétique*		
Jour	Heure	Temp.	Emuls.	Poids	Temp.	Pyramidon	Poids
1	8	38.8	1 ctm³	1900	38.7		1900
	10	38.8			38.8		
	12	38.9			38.9		
	15	39			39	0.10	
	18	39.5			38.5		
	20	*39.9*			38.9	0.05	
2	8	38.9			38.8		
	10	39.4			39	0.15	
	12	*39.8*			38.4		
	15	*40*			38.8		
	18	*40.1*			38.9	0.15	
	20	*40*			38.8		
3	8	39.4			38.8		
	10	*39.7*			39	0.10	
	12	*39.7*			38.6		
	15	39.5			38.9	0.10	
	19	*39.8*			38.8		
4	8	38.9			38.8		
	12	*39.8*			38.8		
	16	39.5			38.9	0.10	
	20	39.5		1600	39	0.15	1720
5	8	39.4			38.8		
	11	39.5			38.3		
	13	39			38.5		
	19	39.4			38.7		
6	8	*39.7*			38.5		
	11	39.3			38.5		
	15	39.2			38.6		
	20	39.5			38.8	0.05	
7	8	38.7			38.5		
	11	38.8			38.7		
	18	39.3			39	0.10	
	20	39.3			38.3		

Jour	Heure	Temp.	Emuls.	Poids	Temp.	Pyramidon	Poids
8	9	39.3			39.3	0.15	
	11	39.2			38.4		
	15	39.3			38.7		
	20	39.3			38.8		
9	9	38.8		1500	38.8		1670
	11	39			39		
	13	39			38.6		
	20	38.7			38.7		
10	9	39			39.1	0.10	
	11	38.8			38.5		
	18	38.9			38.8		
11	8	38.9	0.6 ctm³		38.8		
	10	38.8			39.2	0.10	
	11	38.9			38.5		
	14	*40.5*			39.2	0.15	
	17	*40.5*		1500	38.4		1620
	20	*40*			38.6		
12	8	39			39.1	0.10	
	11	*40.1*			38.8		
	16	*40.2*			38.8		
	20	*40.1*			39.1	0.20	
13	9	39.5			38.7		
	12	39.3			38.8		
	16	39.3		1500	39.2	0.15	1640
	20	*39.9*			38.9	0.10	
14	9	39.2			38.6		
	11	39			38.8		
	16	38.8			38.9		
	20	38.9			38.5		
15	8	38.7			38.6		
	13	38.7			38.8		
	20	38.7			38.7		
16	8	38.6	1 ctm³		38.6		
	10	39.5			39.1	0.20	
	13	*40.6*			38.4		
	17	*40.3*			38.9	0.15	
	21	*40.3*			38.3		
17	8	38.9			38.9	0.10	
	11	38.8			38.4		
	17	39.2			38.9	0.10	
18	8	38.7	1 3.4 ctm³	1450	38.7		1570
	10	*39.6*			39.2	0.10	
	14	39.4			38.8		
	20	*39.8*			38.5		

Jour	Heure	Temp.	Emuls.	Poids	Temp.	Pyramidon	Poids
19	8	38.4			38.5		
	10	38.7			38.8		
	13	39.4			38.9	0.10	
	16	*39.8*			38.5		
	20	38.7			38.5		
20	8	38.6	3 4 ctm^3		38.4		
	11	38.7			38.8		
	14	38.7			38.7		
	17	38.7			38.8	0.15	
	20	38.9			38.5		
21	8	38.5			38.5		
	11	38.6			38.6		
	16	*39.9*			38.8	0.10	
	20	39.5			38.7		
22	8	39		1300	38.9		1400
	11	39			38.6		
	16	39.2			38.7		
	20	*39.9*			38.9	0.15	
23	8	38.7			38.5		
	11	38.8			38.6		
	16	38.9			38.8	0.15	
	20	38.9			38.5		
24	8	38.3			38.7		
	11	38.5			38.8	0.10	
	14	38.8			38.6		
	18	38.9			38.5		
25	8	38.4		1100	38.4		1350
	11	38.7			38.8		
	14	38.8			38.7		
26	8	38.3	3 4 ctm^3	1170	38.4		1450
	11	38.6			38.8		
	14	38.4			38.9	0.15	
	19	38.5			38.7		
27	9	38			38.7		
	11	38.4			38.7		
	14	38.5			38.7		
	19	38.1			38.8		
28	9	*Mort*		1150	38.8		1350

Comme il ressort de ce tableau, l'animal pyrétique a eu des réactions fébriles intenses et nombreuses, nous comptons chez lui 25 températures supérieures à 39°5. Nous épargnons au 2e lapin l'installation de ces hautes températures, grâce à l'administration en temps opportun de 3 grs 60 en tout de pyramidon en injection, aussi cet animal n'a jamais dépassé 39°3.

Mentionnons dans cette expérience que l'injection sous cutanée de bacilles vivants a donné lieu à la production d'abcès typhiques dont les cultures ont été positives.

Une première réaction de WIDAL pratiquée au 17e jour nous donne les résultats suivants :

Dilutions		Lapin pyrétique Résultats	Lapin apyrétique Résultats
Serum	Culture		
1 pour	200	+	+
1 »	500	+	+
1 »	1000	+	+
1 »	2000	±	+
1 »	5000	—	—

Une 2me réaction de WIDAL pratiquée au 27e jour, donne exactement les mêmes résultats. Dans les deux cas, l'agglutination est positive au 1/2000e chez le lapin apyrétique ; elle reste douteuse à cette dilution chez son témoin pyrétique.

A la supériorité du pouvoir agglutinant du lapin apyrétique, nous devons joindre le bénéfice qu'il réalise sur l'évolution du poids et la survie de son témoin.

Le lapin pyrétique succombe après 28 jours en ayant perdu 40 % de son poids initial ; à ce moment, le lapin apyrétique n'en a perdu que 30 %. Ce dernier survit à l'expérience mais reste un lapin maigre et misérable.

Les abcès que nous avons observés chez nos deux animaux n'ont pas montré entr'eux de différences sensibles, disons toutefois que les derniers abcès qui se sont produits chez nos deux animaux ont évolué plus rapidement chez le lapin apyrétique.

Comme conclusion des expériences que nous avons effectuées, sur les dix lapins dont il est fait mention, nous dirons que la formation des agglutinines ne se trouve pas influencée sensiblement par l'allure de la température : pratiquement parlant elle est équivalente chez les animaux apyrétiques et chez leurs témoins pyrétiques.

Certes, dans les expériences II et VI nous avons constaté un léger bénéfice en faveur du lapin apyrétique, mais la signification de ce surplus est mise en doute par celui de l'expérience V qui est en faveur du lapin pyrétique.

B — EXPERIENCES CHEZ LE CHIEN

Pour donner aux résultats de nos expériences précédentes un nouveau contrôle expérimental, nous les avons répétées chez le chien.

L'histoire de ces recherches fait l'objet des expériences VII et VIII.

La méthode avec laquelle nous avons conduit ces expériences ne diffère des précédentes que par l'antipyrétique employé.

Nous basant sur les résultats obtenus par LEMAIRE dans ses expériences effectuées avec le coli-bacille, nous avons préféré au pyramidon l'antipyrine dont l'action sur le chien est très manifeste.

Expérience VII.

Cette expérience comprend deux chiens de 5 kilos 300 grs, elle est poursuivie pendant 12 jours.

Durant ce temps, ces animaux reçoivent en injections intra-veineuses la quantité totale de 13 ctm³ d'émulsion de bacilles tués.

L'évolution thermique de cette vaccination est consignée dans ce tableau :

TABLEAU VII.

Chien pyrétique					Chien apyrétique		
Jour	Heure	Temp.	Emuls.	Poids	Temp.	Antipyrine	Poids
1	8 1/2	38.4	1 ctm³	5300	38.3		5300
	10	39			39	0.50	
	12	*39.8*			38.7		
	15	*40.3*			38.8	0.25	
	20	38.9			38.6		
2	9	38.2			38.3		
	12	38.7			38.5		
	15	39			38.7		
	20	38.5			38.4		
3	8 1/2	38.1	2 ctm³		38.2		
	10	38.5			38.9	0.50	
	12	38.9			38.6		
	15	*39.6*			38.7		
	20	38.5			38.3		
4	8	38.2			38.2		
	15	38.6			38.5		
	20	38.3			38.4		
5	8 1/2	38	3 ctm³		38.1		
	10	38.5			39.1	0.50	
	12	*40.5*			38.7		
	14	*40.6*			38.9	0.50	
	17	39.5			38.1		
	20	38.1			38.3		

Jour	Heure	Temp.	Emuls.	Poids	Temp.	Antipyrine	Poids
6	9	38			38.1		
	12	38.3			38.4		
	16	38.5			38.8		
	20	38.1		4000	38.7		4070
7	8	38.2			38.5		
	10	38.9			38.5		
	13	38.9			38		
	16	38.6			38.5		
	20	38			38.6		
8	8 1/2	38.2	4 ctm³		38		
	10	38.9			38.7		
	12	*40.8*			39.3	0.50	
	15	*40.6*			38.3		
	17	*39.7*			39.1	0.50	
	21	38.8			38		
9	8	38.9			38.8		
	10	38.7			38.9	0.25	
	13	39.5			38.9		
	15	38.7		3500	38.8		3750
	20	38.7			37.8		
10	8	38			38.1		
	11	38.3			38.4		
	16	38.2			38.6		
	20	38.1			38.2		
11	8	37.8	3 ctm³		37.9		
	10	*39.8*			38.2		
	12	38.8			39.1	0.50	
	13	38.7			38.3		
	16	38.3			38.8	0.50	
	21	38.2			38.6		
12	8	38		3250	37.5		3950
	10	38.1			37.8		
	13	38.4			38.4		
	20	38.5			38.4		
13	*Mort.*				37.8		

Comme il résulte de ce tableau, le chien pyrétique dépasse 9 fois la température de 39°5, le chien afébrile est maintenu sous 39°5, grâce à l'administration totale de 4 gr. 25 d'antipyrine.

Le pouvoir agglutinant du sérum de ces animaux, recherché une première fois au sixième jour nous donne les résultats suivants :

Dilutions		Chien pyrétique	Chien apyrétique
Sérum	Culture		
1 pour	100	+	+
1 »	500	+	+
1 »	1000	+	+
1 »	2000	—	+
1 »	5000	—	—

Ainsi que nous l'avons déjà constaté chez le lapin, nous trouvons ici une légère différence entre les deux chiens, toute en faveur du chien apyrétique. En effet, au 1/2000e la réaction positive chez celui-ci est négative chez son témoin pyrétique. Chez tous deux la réaction est négative au 1/5000e (1).

Une seconde réaction de WIDAL pratiquée le 12e jour ne nous permet plus de constater de différence, chez tous deux la réaction est positive au 1/2000e et se maintient négative au 1/5000e. Nous pouvons donc en conclure que le pouvoir agglutinant s'est montré sensiblement le même chez ces deux animaux.

Expérience VIII.

Cette expérience est effectuée sur 2 chiens de 5 kilos.

Ces deux animaux reçoivent en l'espace de 9 jours, 12 ctm^3 d'émulsion de bacilles tués ; cette dose est répartie en 5 inoculations. L'évolution de cette vaccination est consignée dans le tableau suivant :

TABLEAU VIII.

Chien pyrétique					*Chien apyrétique*		
Jour	Heure	Temp.	Emul. typh.	Poids	Temp.	Antipyrine	Poids
1	8	38.8	1 ctm^3	5000	38.8		5000
	10	38.8			38.9	0.50	
	13	*40.5*			38.3		
	16	*40.3*			38.5	0.25	
	20	*39.7*			38.8		
2	8	38.5			38.5		
	11	38.3			38.3		
	14	38.5			38.4		
	20	38.6			38.5		
3	8	38.2	2 ctm^3		38.2		
	10	39			39	0.50	

(1) Nous avons éprouvé le pouvoir agglutinant normal du sérum de chien vis-à-vis du bacille typhique qui a servi à faire nos émulsions, ce sérum s'est montré inactif même dans la proportion de 1 pour 10.

Jour	Heure	Temp.	Emuls. typh.	Poids	Temp.	Antipyrine	Poids
	12	*40.5*			38.6		
	14	*40.3*			38.7		
	16	*39.6*			39.4	0.50	
	20	*39.8*			38.3		
4	8	38.3			38.2		
	11	38.4			38.4		
	14	38.8			38.5		
	16	38.9		4050	38.5		4000
	20	38.7			38.8	0.25	
5	8	38.2	2 ctm³		38.8		
	10	38.9			38.8		
	11	*39.8*			39	0.50	
	13	*40.8*			38.4		
	16	*39.8*			38.5		
	18	*39.7*			38.9	0.25	
6	9	38.2			38.2		
	11	38.3			38.8		
	13	38.2			38.3		
	20	38.3			38.3		
7	8	38.3	3 ctm³		38.2		
	10	39.2			39.2	0.50	
	12	*40.5*			38.8		
	16	*40.1*			38.8		
	20	*39.9*			39.2	0.50	
8	8	38.4		3800	38.5		4000
	11	38			38.3		
	15	38.1			38.3		
	20	38.3			38.4		
9	8	38.2	4 ctm³		38.2		
	11	39.2			39.2	0.50	
	15	38.8			38.7		
	20	38.9			38.8		
10	8	38.2			38		
	11	38.5			37.8		
	15	38			38.1		
	20	38		3500	38.2		3800
11	8	*Meurt.*					

La différence entre l'évolution thermique du chien pyrétique et apyrétique parait suffisamment à la lecture de ce tableau pour qu'il soit nécessaire d'insister à ce sujet.

La réaction de WIDAL pratiquée le 10e jour nous donne les résultats suivants :

Dilutions		Chien pyrétique	Chien apyrétique
Serum	Culture		
1 pour	100	+	+
1 »	500	+	+
1 »	1000	+	+
1 »	2000	+	±
1 »	5000	—	—

Les résultats de l'agglutination diffèrent un peu chez ces deux animaux, mais la différence existe cette fois en faveur du chien pyrétique.

L'agglutination au 1/2000e est douteuse chez le chien apyrétique alors qu'elle est franchement positive chez le chien pyrétique.

Nous nous réservons de considérer dans le paragraphe suivant l'influence qu'a exercée l'antipyrèse sur l'économie générale des chiens et des lapins sur lesquels nous avons expérimenté.

*
* *

Les expériences qui font l'objet du second chapitre de ce mémoire nous permettent d'affirmer d'une façon catégorique que chez les lapins comme chez les chiens la fièvre n'influence pas la production des agglutinines typhiques.

Le moment est venu de résumer ici l'influence que la fièvre semble avoir exercée tant sur la nutrition que sur la survie de nos animaux.

L'analyse de cette double influence nous permettra de trancher la question de savoir si dans l'intoxication de ces animaux par les bacilles tués, la fièvre est un phénomène utile ou nuisible, bref s'il y a avantage ou non de faire chez eux de l'antipyrèse.

Considérons d'abord l'influence que la fièvre a exercée sur la nutrition et la survie de nos lapins.

Nous avons résumé cette influence dans le tableau suivant. Dans ce tableau la dénutrition est exprimée en pourcentage du poids initial des animaux ; ce pourcentage est établi chez nos lapins pyrétiques et apyrétiques au moment de la mort des premiers [1].

Nous indiquons également la survie plus ou moins longue du lapin apyrétique sur son témoin pyrétique.

---

(1) A l'autopsie des animaux morts d'infection typhique on constate une congestion intense des viscères abdominaux.

La muqueuse intestinale est spécialement attaquée et présente des traînées ecchymotiques et des ulcérations.

La rate est considérablement hypertrophiée et ramollie, il y a hypertrophie des follicules clos et des plaques de PEYER.

Expériences	Dénutrition		Bénéfices du lapin apyrétique	
	Lapin pyrét.	Lapin apyrét.	Nutrition	Survie
II	17 °/₀	7 °/₀	10 °/₀	15 jours
III	29 »	9 »	20 »	guérison
IV	12 »	8 »	4 »	3 jours
V	26 »	21 »	5 »	3 jours
VI	40 »	30 »	10 »	24 jours

Comme il résulte de ce tableau, dénutrition et survie sont toutes deux à l'avantage des lapins de la série apyrétique, le bénéfice que nous avons constaté chez eux à ce double point de vue dans ces cinq expériences varie de *4* à *20* °/₀ du poids et de 3 jours de survie à un rétablissement quasi complet.

Nous pouvons en dire autant des expériences que nous avons pratiquées chez le chien.

Dans le tableau suivant nous établissons le parallèle entre la nutrition et la survie des animaux pyrétiques et apyrétiques :

Expériences	Dénutrition		Bénéfices du chien apyrétique	
	Chien pyrét.	Chien apyrét.	Nutrition	Survie
VII	38 °/₀	25 °/₀	13 °/₀	2 mois
VIII	30 »	24 »	6 »	10 jours

Les expériences chez le chien concordent parfaitement avec les précédentes ; les animaux de la série apyrétique ont sur leurs témoins un bénéfice de conservation de nutrition de *6* et *13* °/₀ de leur poids et un bénéfice de survie de ***10 jours à 2 mois***.

On nous objectera peut-être qu'au cours des expériences que nous avons instituées nous n'avons pas injecté les animaux proportionnellement au degré de nutrition ; les lapins ou les chiens de la série pyrétique ayant maigri davantage peuvent avoir reçu proportionnellement plus que leurs témoins apyrétiques.

Nous avons opéré de la sorte parce que le but principal de nos expériences était de rechercher avant tout l'influence de la fièvre sur la formation des anti-corps, or pour avoir à ce point de vue des

résultats comparables, nous tenions à ce que nos deux animaux qui étaient du même poids initial reçussent la même quantité de poison.

Cette faute de technique, si faute il y a, n'infirme en rien nos conclusions. En effet, sans aucune exception, dès les premières injections, faites celles-là, dans des conditions de comparaison absolument identiques, l'animal pyrétique montre toujours le premier une dénutrition plus marquée.

Nous croyons donc être en droit de conclure que dans l'intoxication typhique du chien et du lapin, il y a utilité manifeste à faire de l'antipyrèse en d'autres termes que la fièvre exerce dans ces conditions un rôle manifestement nuisible.

On pourrait encore se demander si les bénéfices de nutrition et de survie observés chez nos animaux maintenus apyrétiques sont bien attribuables à l'action anti-thermique bienfaisante du pyramidon où s'ils ne sont peut-être pas dus à une vertu en quelque sorte spécifique de cette substance ?

Bien que cette éventualité nous paraisse peu vraisemblable, attendu qu'une action anti-toxique du pyramidon n'a jamais été signalée il convient néanmoins d'envisager ce point.

Rappelons d'abord que les expériences de LEMAIRE ont démontré en cette matière la similitude parfaite des résultats obtenus lors de l'emploi d'antipyrine ou de l'usage d'un procédé physique de réfrigération.

De plus nous avons fait quelques expériences à ce sujet : voici le thème que nous nous sommes proposé : si le pyramidon exerce une action favorable sur l'évolution de l'infection ou de l'intoxication de l'animal nous l'administrerons aux mêmes doses que dans les expériences précédentes mais en évitant de couper par la même les grands accès fébriles chez nos animaux.

Cela peut très bien se réaliser si les injections de ce médicament se font à doses suffisamment fractionnées et exclusivement tout au début et à la fin des ascensions thermiques. Il faut veiller surtout à ne jamais produire chez nos animaux de température subnormale ce qui les met toujours en état d'infériorité comme nous avons eu l'occasion de le constater à la suite d'un usage trop intensif du pyramidon.

Nous avons d'ailleurs pu nous assurer par quelques expériences préliminaires que le pyramidon abaisse beaucoup plus aisément les températures fébriles qu'il ne fait baisser la température normale. Ainsi la dose de 20 centigrammes qui réussit à faire descendre la température du lapin fébrile de 40°5 à 39° n'abaisse la température de l'animal que de 6 ou 7 dixièmes de degré ; cette constatation facilite donc encore la réalisation de notre expérience.

Le tableau suivant indique les températures de 2 lapins de même poids soumis à une intoxication diphtérique lente et dont l'un reçoit durant ce temps des injections de pyramidon tandis que l'autre servant de témoin évolue sans intervention médicamenteuse.

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
1	8	0.0005	39.2	2100	39.1	0.10	2100
	10		39.9		39.5		
	13		39.9		39.8		
	16		39.7		39.9		
	20		39.8		39.8		
2	9		38.8		39		
	11		39.2		39		
	14		39.8		39.8	0.10	
	19		39		39.1		
3	8		38.9		39		
	10	0.001	39.1		39.2	0.10	
	13		40.5		39.5		
	16		40.8		40.7		
	20		39.8		40	0.10	
4	9		39		39		
	13		39.8		38.8	0.10	
	19		39.5	1800	39.3		1860
5	8	0,005	38,6		39.8	0.10	
	10		40		39.2		
	13		40.9		40.2		
	16		40		41		
	20		39.7		39.5	0.05	
6	9		38.7		38.9		
	13		39.3		39		
	19		39.4		39.2		
7	9		39		38.9		
	13		39.2		39.4	0.05	
	19		39.3		39		
8	9		39.3		38.5		
	16		39.2		39		
9	8		38.9		39	0.10	
	9	0.008	39.2		38.7		
	12		39.9		39.4		
	16		40.4		40.1		
	20		39.8	1600	40		1600
10	9		39.4		39.3	0.05	
	13		39.9		39.2		

Jour	Heure	Toxine	Tempér.	Poids	Tempér.	Pyramidon	Poids
	20		39.5		39.2		
11	9		38.6		38.9		
	16		39.3		39.1		
12	8	0.01	39.1		39	0.10	
	10		*40.2*		*39.9*		
	13		*40.5*		*39.7*		
	16		*39.8*		*40.4*		
	20		*39.9*		*39.9*		
13	9		38.9		39		
	16		39.4	1550	*39.6*		1500
14	8	0.04	38.8		38.9	0.10	
	10		*39.9*		39.1		
	14		*40.9*		*40.6*		
	20		*40.5*		*40.8*		
15	9		*39.8*		*39.9*	0.10	
	19		*39.9*		*39.8*		
16	11		39.4		38.8		
17	11		39		38.9		
18			*Mort*	1500	*Mort*		1450

Comme il ressort de ce tableau, les deux animaux accusent sensiblement les mêmes élévations thermiques, bien que dans l'intervalle de ces 18 jours l'un d'eux ait reçu 1 gr. 15 de pyramidon réparti en 13 fois.

Mais, fait intéressant, l'animal ainsi traité ne bénéficie plus en poids ni en survie, en effet les deux animaux meurent le 4[e] jour après la dernière injection de toxine avec environ la même perte de poids.

Nous avons encore répété ce genre d'expérience deux fois avec deux lapins de même poids et dans l'une de ces expériences nous avons observé une survie de 24 heures de l'animal témoin et dans l'autre une survie de trois jours de l'animal ayant reçu le pyramidon.

Enfin nous avons fait un essai chez les lapins soumis à l'infection typhique, comme l'indique le tableau suivant :

Jour	Heure	Emuls. typh.	Temp.	Poids	Temp.	Pyramidon	Poids
1	8	0.25	39	1900	39.1	0.10	1900
	10		39.8		39.1		
	16		39.9		39.7		
	20		39.7		39.9		
2	9		39.5		39.6	0.05	
	11		39.9		39.1		
	20		39.6		39.8		
3	8	0.5	39		39.2	0.10	
	10		39.9		39		
	16		40.3		40.6		
	20		39.9		39.9		
4	9		38.9		39		
	13		39.6		39.4		
	19		39.6		39.6		
5	11		39.5	1750	39.6		1650
6	8	0.8	39		39.2	0.10	
	11		39.4		38.7		
	16		39.6		39.9		
	20		40.2		40.1	0.05	
7	9		39		39		
	16		39.2		39.6		
	19		39.8		39.3		
8	8	1 ctm³	39.2		39.3	0.05	
	10		39.9		39.6	0.05	
	13		40.9		39.5		
	16		40.8		40		
	19		40		40.5		
9	9		39.4		39.6		
	13		39.8		39.9	0.05	
	19		39.7	1600	39.6		1600
10	11		38.9		38.8		
	16		39.3		39.2		
11	8	2 ctm³	38.9		39.2	0.10	
	10		39.9		39.2		
	14		40.7		40.2		
	20		40.2		40.4	0.10	
12	9		39.8		39.7	0.05	
	11		39.7		39.2		
	16		39.9		39.9	0.05	
13	11		39.7		39.2		
	14		39.2		39		
	19		39.4		39.4		

Jour	Heure	Emuls. typh.	Temp.	Poids	Temp.	Pyramidon	Poids
14	8	2 ctm^3	39		39.2	0.10	
	10		*39.8*		39		
	14		*40.9*		*40.8*		
	17		*40.8*		*40.9*	0.10	
	20		*40.1*		39.5		
15	9		39	1500	38.9		1500
	14		39.4		*39.6*	0.05	
	17		*39.9*		39.4		
	20		*39.8*		39.2		
16	11		39.5		39.3		
17	11		39		38.7		
18	9		39		38.9		
19	11		*Mort.*		38.2		
20					*Mort.*		

Ce tableau comme le précédent nous montre bien que les doses répétées de pyramidon qui au total sont équivalentes à celles dont nous avons fait usage dans les expériences précédentes de même durée ne manifestent plus ici cette action favorable sur la nutrition et la survie de nos animaux pourtant le seul point qui diffère c'est que dans ces dernières expériences nous n'avons plus épargné aux animaux les accès fébriles, nous croyons donc être en droit de conclure que le pyramidon est utile pour autant qu'il supprime l'hyperthermie chez nos animaux.

En terminant l'exposé de nos travaux nous tenons à présenter à notre maître dévoué Monsieur le Professeur A. Lemaire nos hommages de vive reconnaissance pour les conseils éclairés qu'il n'a cessé de nous prodiguer au cours de nos expériences.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

1° Dans la vaccination du lapin avec la toxine diphtérique la fièvre n'est pas indispensable à la formation de l'anti-toxine.

2° La fièvre n'exerce aucune influence sur la production de ces mêmes anti-corps.

3° Il y a avantage manifeste tant au point de vue de la nutrition que de la survie des animaux à mettre les lapins à l'abri des réactions hyperthermiques au cours de cette vaccination.

4° L'hyperthermie n'est pas un facteur nécessaire à la production des agglutinines typhiques chez le lapin.

5° La production des agglutinines chez les chiens et les lapins n'est influencée en rien par les réactions hyperthermiques.

6° L'antipyrèse exerce une influence nettement favorable sur la nutrition et la survie des chiens et des lapins intoxiqués par le poison typhique.

Travail de l'Institut de Pharmacodynamie de l'Université de Gand.
Directeur : Prof. J. F. Heymans.

Sur la vaccination antituberculeuse par bacilles morts enfermés dans des sacs de roseau

PAR

J. F. HEYMANS (1).

Il y a déjà plus de deux ans que je ne vous ai plus entretenus de la vaccination antituberculeuse ; veuillez croire que dans cet intervalle je n'ai pas été inactif, car j'ai fait de très nombreuses expériences et recueilli de très nombreux faits ; en ajoutant ces derniers à ceux enregistrés pendant les années antérieures, et en les soumettant tous à une analyse et à une critique sévères, il s'en dégage des conclusions générales qui nous indiquent le chemin à suivre pour aboutir à des résultats plus pratiques, et cela à l'aide de bacilles tuberculeux morts enfermés à l'intérieur de ces membranes dialysantes, dont je vous ai encore parlé dans la précédente séance.

La technique de l'opération de la vaccination ou du placement du sac de roseau sous la peau a été du premier coup rendue si facile et si simple qu'elle est à la portée de tout opérateur.

Il en a été tout autrement pour la confection du vaccin lui-même ; je l'ai redit bien des fois, je n'ai jamais été complètement fixé sur le meilleur choix du contenant, c'est-à-dire de la membrane ultrafiltrante ou dialysante, et sur le meilleur choix des bacilles à y mettre ; après une très longue étude de ces deux questions, sans prétendre les avoir résolues complètement, j'ai pourtant réalisé des progrès sérieux, comme vous pourrez en juger vous-mêmes par les résultats exposés plus loin.

Au point de vue du contenant, après avoir examiné toutes les membranes artificielles, j'en suis toujours revenu au produit naturel, c'est-à-dire au tube membraneux de roseau, qui nous permet

---

(1) Communication à l'Acad. r. de Méd. de Belgique, mars, 1912.

si facilement de préparer des sacs, dans lesquels on peut enfermer les microbes vaccinants. Seulement, peut-être par défaut de croissance, en tout cas par la manipulation et par la conservation, cette membrane peut présenter des pertuis ou des trous qui laissent facilement passer les microbes y enfermés ; de là il a fallu d'abord élaborer une méthode et un dispositif approprié pour mettre tous les sacs, avant de les employer, sous une pression suffisante d'air sous l'eau ; dès que les pores atteignent un certain diamètre, ou si la ligature est mal faite, des bulles d'air passent et de tels sacs doivent être rejetés.

Les sacs, tout en étant ainsi triés, peuvent encore parfois laisser passer *in vivo* les bacilles de la tuberculose et cela sans présenter de déchirures, car un nouveau contrôle sous eau par de l'air sous pression est d'ordinaire négatif, de sorte que je me demande si les bacilles de la tuberculose, qui *in vitro* se développent exclusivement à la surface du bouillon et à l'intérieur du sac de roseau, ne peuvent quand même pas *in vivo* passer également à travers cette membrane dialysante, comme les autres microbes, et cela parce que *in vivo* les bacilles ne se développent plus en surface, mais uniquement en profondeur, et qu'ainsi la tension superficielle est supprimée ; là où les bacilles tuberculeux se multiplient en profondeur, ils posséderaient donc un pouvoir ultradiapédésique analogue à celui des autres microbes. C'est peut-être grâce à cette diapédèse ou émigration que les bacilles tuberculeux enfermés dans un tubercule parviennent à s'en échapper et à former dans le voisinage du premier de nouveaux tubercules, d'où résultent les agglomérats de tubercules dont la coalescence et la nécrose ultérieures déterminent la formation des abcès et des cavernes tuberculeux.

Quoi qu'il en soit de la nature de cette diapédèse ou de ce passage des bacilles même à travers la membrane apparemment intacte du sac de roseau, j'ai été ainsi amené à étudier les différents moyens qui nous permettent de renforcer cette membrane et de la rendre plus étanche ; parmi tous ces moyens, c'est encore le collodion qui remplit le mieux ce but ; en l'employant en solution plus ou moins concentrée, en y plongeant le sac de roseau après la première ligature et aussi après la seconde ligature un nombre de fois croissant, on peut rendre la paroi de plus en plus épaisse et, par conséquent, de plus en plus résistante contre les déchirures, et en même temps on peut diminuer à son gré la perméabilité et cela au point de rendre la paroi absolument *semiperméable*, c'est-à-dire ne laissant plus passer que l'eau et pas même les ions des cristalloïdes. En un mot en employant la membrane de roseau

comme telle, ou en la collodionnant de plus en plus, nous pouvons préparer des sacs ayant tous les degrés possibles de perméabilité. Au point de vue de la vaccination, la question à résoudre est celle de déterminer quelle paroi perméable donne les meilleurs résultats. Et cela ne se fait pas en un tour de main par les expériences toujours si longues sur la vaccination antituberculeuse. Il n'en reste pas moins acquis dès maintenant que le sac de roseau, comme tel ou collodionné, nous permet de réaliser tous les degrés de perméabilité aux produits dérivants des bacilles tuberculeux y enfermés, comme aussi aux produits de l'organisme qui doivent diffuser à l'intérieur du sac-vaccin.

Nous en venons maintenant à la question si importante du choix des bacilles tuberculeux à introduire dans le sac plus ou moins perméable. Rappelons d'abord que les résultats que je vous ai exposés dans trois communications antérieures (1) ont été obtenus à l'aide de sacs de roseau non collodionnés et contenant le bacille humain, qui fut également employé, mais en injection intraveineuse, par BEHRING et KOCH.

Ces résultats favorables ont été fidèlement observés et décrits, et ils restent acquis. Néanmoins, je n'ai pas continué à employer le bacille humain, et cela parce que depuis des années, me laissant guider par les faits signalés par d'autres et observés par moi, je suis arrivé peu à peu à cette conviction, qui devient de plus en plus intime, que le bacille humain est différent du bacille bovin et qu'il ne se laisse pas transformer dans ce dernier; je me sépare ainsi de la plupart des auteurs qui ont spécialement étudié la tuberculose pour me rallier à l'opinion de KOCH, qui était encore presque seul à la défendre au Congrès de Washington, ce qui n'exclut évidemment pas, comme KOCH lui-même l'admettait, que le bacille bovin peut parfois déterminer la tuberculose de l'homme. Je poursuis depuis des années des expériences en ce sens et dès qu'elles seront terminées, je vous exposerai les faits, ainsi que les conclusions qui en découlent.

Ayant acquis cette conviction, j'étais naturellement amené à essayer pour la vaccination les deux autres types voisins du bacille tuberculeux humain, à savoir le bacille aviaire et le bacille bovin. J'ai consacré des années à cette nouvelle étude, surtout à celle de la vaccination par des bacilles bovins, réalisant, d'après les résultats obtenus, toutes les modifications techniques possibles. Alors que

(1) Cf. les bulletins de l'Académie ainsi que *Archives internationales de pharmacodynamie et thérapie*, vol. XIV, XVII, XVIII, XIX et XX.

j'espérais ainsi perfectionner la méthode et obtenir ainsi une immunité plus manifeste, c'est le contraire qui s'est produit, et cela pour des raisons que partiellement j'ai pu élucider, mais qu'il est inutile d'exposer puisque provisoirement la méthode de vaccination antituberculeuse par bacille bovin comme aussi celle par bacille aviaire ne sont pas à recommander.

J'ai alors abordé le problème de la vaccination antituberculeuse, toujours en employant les mêmes sacs de roseau, par un tout autre côté, à savoir en me basant sur des faits et un raisonnement d'un tout autre ordre. Il est connu que les bacilles, même morts, persistent très longtemps comme tels, dans l'organisme, en d'autres mots leur bactériolyse ou autolyse est excessivement lente. D'autre part, les bacilles vivants enfermés dans des sacs mis à l'étuve et transportés successivement dans différents bouillons nouveaux se développent aussi longtemps qu'ils trouvent place, sans se bactériolyser entretemps ; aussi longtemps qu'ils se développent et se multiplient, et pas plus longtemps, ils sécrètent de la tuberculine ; en d'autres mots, les bacilles qui sont vivants et virulents, mais ne se divisent pas, ne donnent plus de produits de sécrétion ; celle-ci est liée à la multiplication et à la croissance du bacille. Conséquemment, en vaccinant à l'aide de sacs complètement remplis de bacilles morts, l'effet immunisant sera égal, si pas supérieur, à celui obtenu par des sacs contenant 0.001-0.1 milligramme de bacilles vivants. En effet, ceux-ci ne se multiplient jamais au point de remplir les sacs. D'autre part, il est établi que les corps bacillaires sont riches en tuberculine.

Examinons ensuite quelle quantité de bacilles se trouve dans une masse tuberculeuse donnée ; elle peut, d'après les expériences faites, être évaluée au maximum à 1 pour 40,000, c'est-à-dire qu'un gramme de bacilles est capable de former dans l'organisme quarante kilos de tubercules, quantité qui ne se trouve dans aucun homme ou dans aucun bovin qui meurt de tuberculose.

Enfin, on sait depuis longtemps que les bacilles morts, à part la généralisation de l'affection, tuberculisent comme les bacilles vivants ; injectés sous la peau en quantité suffisante, ils déterminent localement et dans des organes éloignés la formation de nodules et abcès tuberculeux. Ayant tous ces faits devant l'esprit, je me suis demandé ce que feraient les bacilles tuberculeux tués d'abord et enfermés ensuite en grande quantité dans un sac de roseau, lorsque ce dernier est placé sous la peau ou dans la cavité péritonéale d'un animal sain ou atteint de tuberculose. Avant de vous exposer ce qu'ils y font, disons d'abord comment je les tue. Au lieu de le faire par la chaleur, j'ai directement donné la préférence aux agents chimi-

ques les plus inoffensifs, entre autres à l'alcool qui, KOCH l'a déjà prouvé, précipite la substance active de la tuberculine brute et cela sans l'altérer. Les bacilles tués ainsi par l'agent chimique sont ensuite introduits à l'état humide ou sec dans des sacs de roseau, à des quantités allant de quelques centigrammes jusqu'à un gramme par sac. Ces sacs pleins de bacilles peuvent être placés sous la peau ou dans la cavité péritonéale d'animaux sains sans altérer leur santé. Le poids de cobayes et de lapins ayant reçu un sac avec 0.5 gr. et plus de bacilles peut augmenter normalement. Nous décrirons plus tard les réactions tissulaires qui se produisent autour du sac ; je vous présente seulement un tel sac ayant séjourné cinq mois sous la peau d'un bovin et qui s'est entouré d'une coque conjonctive très dense. Contentons-nous pour le moment d'enregistrer ce premier fait intéressant que les sacs renfermant une quantité de bacilles capables de former 20-40 kilos de tubercules peuvent être supportés par les petits animaux, et a fortiori par les bovins, et demandons-nous donc si les sacs renfermant une telle quantité de bacilles, contrairement à ceux tués par la chaleur et injectés en plus petite quantité sous forme d'émulsion, modifient la résistance de ces animaux à une infection ultérieure par bacilles vivants, et ensuite ce qu'ils font chez un animal déjà tuberculeux.

D'abord, un mot sur les conditions différentes sous lesquelles, par exemple, un gramme de bacilles sont présentés à l'organisme d'après qu'ils sont injectés en émulsion sous la peau ou placés en ce même endroit à l'intérieur d'un sac de roseau. Celui-ci représente une membrane dialysante, par laquelle tout doit passer pour entrer ou sortir, et qui mesure seulement de 2 à 4 centimètres carrés de surface : le bacille tuberculeux est épais de moins de 1 μ et long de 5 μ ; il possède une densité voisine de celle de l'eau : le calcul démontre que la surface totale de la masse des bacilles pesant 1 gramme et ayant le volume de 1 centimètre cube est environ 10000 fois plus grande que celle de la membrane du sac : en d'autres mots, le développement de surface d'un gramme chez les bacilles isolés est environ 10000 fois plus grande chez les mêmes bacilles enfermés dans un sac de roseau : conséquemment la surface de réaction, de dissolution et d'absorption pour les bacilles enfermés peut être réduite jusqu'à 10000 fois et même plus, et être prolongée dans le temps dans la même proportion.

Cette considération nous permet immédiatement de comprendre pourquoi 0.1 et même 1.0 gramme de bacilles tués et enfermés dans des sacs de roseau sont parfaitement supportés même par les animaux tuberculeux, alors qu'une émulsion de ces mêmes bacilles les tuent inévitablement.

Ceci dit, nous reprenons l'étude de l'immunisation préventive et curative des animaux à l'aide de bacilles morts enfermés dans des sacs de roseau. Tous les auteurs qui ont étudié la tuberculose et la vaccination antituberculeuse savent combien le cobaye et le lapin sont sensibles au bacille et combien il est difficile d'augmenter leur résistance, non seulement vis-à-vis de l'infection tuberculeuse, mais également contre l'intoxication ou infection diphtérique, charbonneuse, etc. J'ai fait de nombreuses tentatives de vaccination antituberculeuse chez le cobaye, à l'aide de bacilles morts, enfermés dans des sacs de roseau : les résultats sont peu marqués au point de vue préventif et curatif ; tout ce que je retiens pour le moment de ces expériences faites, c'est que les cobayes vaccinés depuis des mois et infectés ensuite, ou seulement vaccinés deux à quatre semaines après l'infection, ne meurent au moins pas plus vite que les cobayes non vaccinés : dans certaines séries d'expériences, ils semblent même survivre un peu plus longtemps que les témoins.

Au contraire chez le lapin, la différence de survie entre les vaccinés et les témoins peut devenir très manifeste. Pour le prouver, je cite une expérience sur dix lapins dont six sont vaccinés préventivement une seule fois par des sacs renfermant des bacilles morts, et quatre conservés comme témoins ; les dix animaux sont infectés ensemble par 0.01 gramme de bacilles bovins ; les quatre témoins meurent après 17, 21, 34 et 36 jours ; par contre, les six vaccinés respectivement après 53, 54, 61, 62, 63 et 97 jours. Donc, à la même infection, les témoins ont survécu en moyenne pendant 26 jours ; par contre, les vaccinés pendant 64 jours : cette expérience, comme d'autres, démontre une différence certaine en faveur des vaccinés ; il y a une action préventive.

Voyons maintenant quelle est l'action curative de la vaccination à l'aide de ces mêmes sacs renfermant des bacilles morts.

Pour démontrer qu'elle peut être réelle, je résume l'expérience suivante : le 4 janvier 1911, 14 lapins neufs sont infectés ensemble par 0.01 gramme de bacilles bovins. Les neufs lapins qui n'ont pas été vaccinés par la suite meurent respectivement après 11, 20, 21, 21, 39, 47, 47, 51 et 54 jours, soit en moyenne après 35 jours. Les cinq lapins restants furent vaccinés trois fois après l'infection ; quatre des vaccinés meurent respectivement après 66, 88, 168 et 177 jours, le cinquième vit encore après plus d'un an. Comme c'est un unicum, je vous le présente en personne, il pèse actuellement 3300 grammes et vous constaterez avec moi qu'il a un aspect splendide, malgré son infection par 0.01 gramme de bacilles bovins et sa triple vaccination. Cet exemple suffit pour montrer qu'on peut

à l'aide de la vaccination curative par bacilles morts enfermés dans des sacs de roseau, retarder considérablement la mort et même l'empêcher. Ce qui est possible une fois doit être la règle quand l'expérience est répétée absolument dans les mêmes circonstances, et pourtant jusqu'ici je me suis efforcé en vain à obtenir au même degré les résultats de l'expérience précitée. En d'autres mots, certaines conditions expérimentales, probablement de la part du vaccin, m'échappent encore.

Si les lapins profitent déjà de l'action curative de cette vaccination, il n'est pas étonnant qu'il en soit de même pour les bovins ; chez ceux-ci, allant pour diverses raisons au plus intéressant, je me suis attaché à démontrer également l'influence favorable sur l'infection tuberculeuse déjà existante.

Dans une première étable (Tableau I), sur quatre bêtes à réaction positive, donc tuberculeuses, et vaccinées ensemble, le résultat de la retuberculination pratiquée après sept mois donne 2 R —, 1 R + et 1 R ? Dans une deuxième étable, un premier lot de onze bêtes (Tableau II), ayant réagi et vaccinées ensuite, donne cinq mois plus tard 3 R —, 6 R + et 2 R ? Un deuxième lot de vingt bêtes (Tableau III) qui ont réagi sont vaccinées ensuite ; le résultat de la retuberculination faite cinq mois plus tard donne 12 R — et 8 R +. Dans une troisième étable (Tableau IV), un lot de neuf bêtes tuberculeuses et vaccinées, fut retuberculiné cinq mois et demi plus tard, le résultat fut 7 R —, 1 R + et 1 R ?

TABLEAU I

		1re tuberculin et vaccination					2e tuberculin. et vaccination						
Sexe	Date de la naissance	14 — 4 — 11				R	22 — 11 11						R
		o h.	12 h	15 h.	18 h		o h.	11 h	14 h.	17 h	20 h	23 h.	
F	Vaches hors d'âge	8,5	0,4	0,2	8,9	+	8,4	8,7	9,1	9 3	9,2	8,8	?
»		8,4	8,6	9,0	0,0	+	8,5	8,7	8,6	8,9	8 5	8,5	—
»		8,6	0,7	0,4	0,0	+	8,7	8,8	8,8	8,6	8,4	8,7	—
»		8,9	0,1	0,2	9,7	+	8,4	1,5	1,6	0,7	0,7	9,7	+

TABLEAU II.

Sexe	Date de la naissance	1re tuberculin. et vaccination 6 — 6 — 11				R	2e tuberculin et vaccination 1 — 11 11				R
		o h.	12 h.	15 h.	18 h.		o h	12 h.	15 h.	18 h.	
M.	26 — 12 — 10	8,7	8,6	0,2	0.4	+	8,8	9,5	0,5	0,7	+
»	»	8,7	8,6	0,0	0,3	+	8.7	8,5	8 5	0,8	—
F.		0,2	0,4	0,6	0 4	+	9.1	9.3	1.2	0.9	+
M.	30 — 5 - 10	0,1	0,4	9,5	9.7	+	8.5	0,5	0,5	0.6	+
»	10 — 10 — 10	8,7	8,8	0,2	0,4	+	8,8	8,7	8.8	8,8	—
»	»	9,0	0,6	0,5	0,2	+	8,5	0,6	0,6	0,5	+
»	28 - 5 — 10	8,2	8,7	0.0	0,0	+	9,0	8 7	9.1	0,1	+
»	26 — 12 — 10	9,0	8,6	9.7	9,8	+	8,9	8,5	8,5	8.4	—
»	»	8,4	0,2	0,0	0,2	+	8,8	1.2	1.0	1,0	+
»	11 — 10 — 10	8,4	1.0	0.4	0,8	+	9.3	9.7	9,2	9,1	(?)
»	»	8,8	1,2	0,8	0.9	+	0,1	8,8	8,5	9.0	-(?)

TABLEAU III.

Sexe	Date de la naissance	1re tuberculin. et vaccination 6 6 — 11				R	2e tuberculin. et vaccination 1 — 11 — 11				R
		o h	12 h.	15 h.	18 h.		o h.	12 h	15 h	18 h	
M.	26 — 12 — 10	8,8	0.7	9.7	0,4	+	8.8	9.8	9 6	9.1	+
F	5 — 10	8,7	0.6	0,4	0.9	+	9 1	9.1	8.7	8,7	—
»	5 — 10	8 7	8.6	0 4	0,6	+	8,6	8,3	8,8	8,6	—
»	» »	8,4	0 3	9,5	9.7	+	8.7	8 6	8.9	8.8	—
»	» »	8,4	8,8	9,9	9.7	+	8 5	8.2	0.1	9 3	+
»	» »	8,6	1,2	0,7	0,6	+	8,7	8.5	9,2	9,3	—
»	» »	8,7	9,5	0,6	0,8	+	8.9	8 9	9.0	8,8	—
»	» »	8,5	9,5	0.0	0,2	+	9.2	9,3	9,1	9 3	—
M.	» »	9,8	0,1	0,2	0,0	+	8,6	9,0	8,6	8,8	—
»	» »	8,8	8,9	8,8	0.0	+	9 0	9,3	8,8	8.9	—

TABLEAU III (*Suite*).

		1re tuberculin. et vaccination					2e tuberculin. et vaccination				
Sexe	Date de la naissance	6 — 6 — 11				R	1 — 11 — 11				R
		0 h.	12 h	15 h.	18 h.		0 h.	12 h.	15 h.	18 h.	
M	5 — 10	0,2	0,7	8,5	9,7	+	8,7	8,9	9,6	0,4	+
»	» »	0,6	0,2	0,4	0,2	+	8,6	8,7	8,5	8,7	—
»	» »	0,3	0,2	0,3	0,3	+	8,7	9,3	9,1	8,9	—
»	» »	9,0	0,6	0,4	0,6	+	8,7	9,4	9,7	0,4	+
»	» »	9,2	9,2	0,3	8,8	+	8,5	9,2	9 9	0,3	+
»	» »	9,4	0,2	9 9	9,0	+	8,4	8,8	8,8	9,0	—
»	» »	9,4	0,3	0,6	0,6	+	8,8	8,6	9,1	0,6	+
»	» »	9,1	0,2	0,4	0,2	+	8,5	0,4	0,7	0,5	+
F.	» »	9 3	9,0	0,0	0,1	+	9,1	8,7	8 6	8,9	—
M	26 — 12 — 10	0,9	9 8	9,8		+	8,9	0 9	1,1	0,6	+

TABLEAU IV.

		1re tuberculin. et vaccination						2e tuberculin. et vaccination					
Sexe	Date de la naissance	26 — 7 — 11					R	15 — 12 — 11					R
		0 h.	12 h.	15 h.	18 h.	24 h.		0 h.	11 h	14 h.	17 h	20 h.	
Vêles et taurillons	Agés d'environ 9 mois lors du 26 / 7 / 11.	9,1	9 4	0 3	0 1	9,0	+	8,7	9 1	8 8	8 4	8 7	—
		9,0	9,5	0,1	9,9	9 5	+	8,8	8,9	8,7	8 5	8 5	—
		8,9	9 3	0 1	9,8	9,6	+	9,0	9,1	9,1	0,5	9,1	+
		8,7	9 6	0,0	9,9	9,2	+	8 8	9,6	9,2	9,2	9,3	?
		9,0	9,7	0,3	9 9	9,0	+	8,6	8,7	8,7	8 5	8,6	—
		9,0	9,2	0,2	9 7	9,1	+	8,7	8,5	8,2	8,5	8,5	—
		8,5	9,0	0,0	9,6	8,5	+	9,2	8,5	8,4	8,4	8,4	—
		8,6	9,3	0,1	9,5	8,7	+	8,8	8,7	8,3	8,6	9,1	—
		9,2	9,7	9,9	9,9	8,6	+	9,0	8,9	8,9	8,7	8,8	—

La vaccination par bacilles morts augmente donc d'une manière notable le nombre des bêtes tuberculeuses qui, à la retuberculination, cessent de réagir. Jusqu'ici, j'ai eu l'occasion de pratiquer l'autopsie d'une quinzaine des animaux vaccinés ci-dessus et l'impression qui s'en dégage est certainement favorable, tant au point de vue de l'étendue que de la nature des lésions.

Voilà les résultats obtenus jusqu'à présent par la vaccination à l'aide de sacs de roseau remplis de bacilles morts ; je sais bien qu'ils n'entraîneront pas directement votre conviction ; j'ajouterai encore que je me tiens moi-même sur l'expectative ; je le puis d'autant mieux qu'actuellement j'ai en cours des expériences nombreuses qui m'apporteront des éléments nouveaux d'appréciation. Comme je puis actuellement expérimenter sur des petits animaux et me renfermer ainsi dans mon domaine, le laboratoire, je puis tranquillement attendre les évènements. Toutefois, comme l'espoir fait persévérer, comme tant d'agriculteurs et de pauvres tuberculeux espèrent, sans vous garantir que je pourrai tenir ma promesse, j'ajouterai quand même que je ne désespère pas de pouvoir, dans un avenir pas trop éloigné, vous présenter non pas un, mais vingt, voire cent lapins qui auront échappé à une mort certaine par infection tuberculeuse, et vous démontrer qu'il en est de même chez les bovins.

Dans ces derniers temps, la vaccination antityphique par bacilles tués rencontre de plus en plus de crédit et enregistre des résultats de plus en plus encourageants ; je me demande si ces bacilles morts, enfermés dans des sacs de roseau et placés ainsi en bien plus grande quantité sous la peau, n'emmèneraient pas une immunité antityphique notablement plus grande : il me semble que toute la vaccinothérapie pourrait donner des résultats bien meilleurs en appliquant les microbes morts sous une forme qui empêche la réaction violente immédiate et qui permet une diffusion lente et une imprégnation successive, car il n'est pas démontré, que je sache, qu'il faille nécessairement, pour immuniser, provoquer une forte réaction locale ou générale, pas plus qu'il ne faut s'enivrer pour devenir alcoolique ; des alcooliques invétérés peuvent ne jamais avoir été ivres.

Qu'il suffit, pour supprimer leur action violente, d'enfermer les microbes morts dans un sac de roseau avant de les porter sous la peau, cela est déjà démontré par les expériences signalées plus haut, à savoir que les cobayes, les lapins et les bovins, tuberculeux ou non, ne présentent pas la réaction que ces mêmes doses de bacilles en injection provoqueraient chez eux. Il en est de même chez l'homme tuberculeux ; les bacilles tuberculeux morts injectés à un malade tuberculeux, par exemple sous forme de l'émulsion de la poudre

bacillaire de KOCH, déterminent déjà une réaction à la dose de 0.01 à 0.001 milligramme, tandis que des sacs de roseau renfermant 1 milligramme et même 1 centigramme de bacilles tués ont pu être placés chez des malades tuberculeux sans qu'une observation minutieuse ait noté aucun des symptômes si bien connus de la réaction caractéristique de la tuberculine ou de la poudre bacillaire, ce qui n'étonne plus si l'on se rappelle, ce que je disais plus haut, à savoir que la surface de contact direct est réduite de 10,000 fois. A l'observation ultérieure de démontrer ce qu'inversement une durée d'absorption 10,000 fois plus longue donnera chez l'homme tuberculeux comme effet thérapeutique curatif, en tout cas, sera-t-il supérieur à celui des tuberculines injectées à petites doses croissantes (1).

Octobre 1912.

---

(1) Au moment de reproduire ici cette communication faite à l'Académie au mois de mars, la commission belge, qui aurait pu suivre mes très nombreuses expériences et autopsies, vient de publier son rapport. Je m'abstiens de qualifier la mentalité qui a élaboré cette œuvre ; telle quelle, elle n'a absolument aucune valeur scientifique ou pratique, puisque la nature du vaccin employé n'y est pas même mentionnée. Les quelques expériences y relatées constituent une très mince collaboration à la solution du problème de l'immunisation antituberculeuse, et voici en deux mots leur signification : pour les deux expériences dites de cohabitation et d'ingestion, où la vaccination a eu lieu par bacilles humains vivants, enfermés dans des sacs collodionnés, malgré l'infection immédiate, les lésions tuberculeuses furent moins marquées chez les vaccinés que chez les témoins, dont un a été déclaré impropre à la consommation. L'expérience dite par inoculation souscutanée, où la vaccination a été faite par bacilles bovins virulents, enfermés également dans des sacs de roseau collodionnés, n'a aucune signification, parce que tous les animaux de cette expérience sont morts ou ont été abattus mourants, à la suite d'un prétendu empoisonnement et ensuite parce que le bacille soi-disant bovin, employé pour l'inoculation, n'était pas virulent puisque à la dose d'un centigramme il n'était pas même infectant. Les tuberculinations des jeunes animaux dans les fermes ont été faites par 0,5 cc. de tuberculine diluée, alors que tous les expérimentateurs (Commission anglaise, etc.) emploient 5 cc. Comme la plupart des vaccinations dans ces fermes ont été faites par du bacille bovin vivant, ce n'est pas la réaction à la tuberculine qui peut nous renseigner, puisque cette réaction peut persister après l'emploi du bacille bovin ; seules des autopsies en grand nombre, et non quelques autopsies disparates, peuvent décider de la valeur d'une telle vaccination. Pour terminer, encore un fait entre mille : un jour, la commission se met à tuer des bacilles par la chaleur et à vacciner trois animaux par injection d'une émulsion de ses bacilles tués ; vérification faite, les bacilles étaient parfaitement vivants.

Aus dem pharmakologischen Institut der kaiserlichen Universität zu Kyoto.

Können Milch- und Rohrzucker nach der Reduktionsmethode neben einander bestimmt werden?

von

Dr S. YAGI, und Dr H. YAMAMOTO,
Assistent-professor — Assistent des Institutes.

EINLEITUNG.

Der Milchzucker dreht bekanntlich das polarisierte Licht nach rechts und reduziert alkalische Kupferlösung, während Rohrzucker als solcher linksdrehend ist und kein Reduktionsvermögen hat und erst durch Inversion rechtsdrehend und reduktionsfähig wird. Nach der Natur der Sache muss bei der Bestimmung beider Zuckerarten in ihrem Gemenge entweder die optische oder die Reduktionsmethode oder die Kombination von beiden in Betracht kommen.

Allein, wie GRÜNHUT und RIIBER [1] näher ausführten, scheint die Reduktionsmethode aus folgendem Grunde kein befriedigendes Resultat zu geben, und es galt daher bisher nur die polarimetrische Methode als zuverlässig.

Nach den Auseinandersetzungen der genannten Autoren haften der ersteren Methode hauptsächlich zwei prinzipielle Fehler an. Die erste Fehlerquelle besteht darin, dass der Rohrzucker zwar alkalische Kupferlösung nicht direkt reduziert, aber während des Kochens allmählich unter Zersetzung diese Fähigkeit annimmt. Der Fehlerumfang nimmt also um so mehr zu, je länger das Kochen bei der starken alkalischen Reaktion dauert. Der zweite Fehler beruht darauf, dass sich die Reduktionswirkungen zweier neben einander wirkenden reduzierenden Zuckerarten nicht direkt summieren.

(1) GRÜNHUT u. RIIBER, Zeitschr f analyt Chemie Bd. 39 S. 19 1900.

Was nun die erste Fehlerquelle betrifft, so üben die Art und Weise der Reduktion, glauben wir, auf die Resultate nicht unbedeutenden Einfluss aus. Die KJELDAHL'sche Methode, deren die Autoren sich bedienten, ist gerade die schlimmste, denn nach ihr muss die stark alkalische Lösung 20 Minuten im Kochen gehalten werden. Es ist gar nicht unmöglich, sogar ziemlich wahrscheinlich, dass diese Fehlerquelle durch die Verkürzung der Kochdauer ganz oder wenigstens teilweise umgangen werden kann. Der zweite Fehler ist bei der gravimetrischen Methode von KJELDAHL, wie GRÜNHUT und RIIBER zeigten, in der Tat nicht zu vernachlässigen. Die Möglichkeit ist auch hier nicht ausgeschlossen, dass man bei einer anderen Methode Abhülfe schaffen könne.

Nun, wir haben in der von KUMAGAWA und SUTO modifizierten PAVY'schen Titriermethode (1) ein Verfahren, das von der KJELDAHL'schen wesentlich verschieden ist und für unseren Zweck mehr geeignet zu sein scheint. Nach der genannten Methode wird die Titration in der schwach siedenden Kupferlösung vorgenommen, und bei Glukose und Invertzucker genügt zur Feststellung der Endreaktion eine nur etwa 2 Minuten lange Beobachtung. Nur bei der direkten Milchzuckerbestimmung muss das Kochen etwas verlängert werden.

Nach der Angabe SHIMIZU (2) kann der Milchzucker mittels der KUMAGAWA-SUTO'schen Methode auch direkt, d. h. ohne ihn zu invertieren, bestimmt werden, wenn man die Beobachtungsdauer der Endreaktion auf 6 Minuten verlängert. Da aber die Endreaktion in hohem Masse von der Kochdauer abhängig ist, so darf man, wenn unter Umständen zu wenig Zucker konstatiert wurde, nicht das Kochen wie üblich unter Zuckerzusatz wiederholen, sondern muss den Versuch aufs Neue anstellen. Abgesehen von dieser Umständlichkeit scheint die Methode auch für direkte Milchzuckerbestimmung brauchbar zu sein. Die weitere Frage ist nun, ob der Rohrzucker das 6 Minuten lange Kochen verträgt, ohne reduktionsfähig zu werden.

Dass der Rohrzucker, selbst « chemisch reiner », beim Kochen mit FEHLING'scher Lösung Kupferoxydul abscheidet, ist eine bekannte Tatsache. Was die Ursache dieser Erscheinung anbetrifft, so ist man darüber nicht ganz einig. Es gibt Autoren, die zu der Ansicht neigen, dass sie von einer Verunreinigung herrührt, welche dem Rohrzucker hartnäckig anhaftet und jedem Reinigungsverfahren trotzbietet. Aber es muss berücksichtigt werden, dass zwar das Reduktionsvermögen durch Reinigung bis zum gewissen Grade verringert

(1) KUMAGAWA u. SUTO, Salkowski-Festschrift. S. 211. Berlin. 1904.

(2) SHIMIZU, Bioch. Zeitschr. Bd. 13, S 241

werden kann, doch bisher der Rohrzucker niemals vollständig frei davon gefunden wurde. Auch spricht direkt gegen diese Annahme die Tatsache, dass der Rohrzucker mehr Zucker reduziert, wenn die Kochdauer verlängert wird. Daher gibt auch VAUBEL[1] an, dass « der Rohrzucker im analytischen Sinne zu den reduzierenden Zuckerarten gezählt werden muss ».

VERSUCHE.

1. *Reduktionsvermögen des Rohrzuckers nach* KUMAGAWA-SUTO :

Da zur Beobachtung der Schlussreaktion für nicht invertierten Milchzucker eine Kochdauer von 6 Minuten nötig ist und alle unsere Reduktionsversuche unter genau gleichen Bedingungen ausgeführt werden müssen, so haben wir die Vorschrift von KUMAGAWA-SUTO soweit modifiziert, dass die Schlussreaktion erst nach 6 Minuten Kochdauer beobachtet wurde.

Die mit mehrmals umkristallisiertem, im Vacuum getrocknetem Zucker ausgeführten Versuche haben nun ergeben, dass 5, 4 g Rohrzucker (13,5 cc einer 40 % Lösung) 40 cc KUMAGAWA-SUTO'scher Kupferlösung vollständig reduzieren.

Es unterliegt demnach keinem Zweifel, dass die Gegenwart des Rohrzuckers die Genauigkeit der Milchzuckerbestimmung beeinträchtigt. Im Vergleich mit dem Resultate der von GRÜNHUT und RIIBER angewendeten KJELDAHL'schen Methode ist aber diese Grösse als sehr klein zu bezeichnen. In unserem Falle beträgt das Reduktionsvermögen des Rohrzuckers etwa drei Hundertstel des Milchzuckers (Vergleich unten!); daher wird 1 % mehr Milchzucker gefunden werden, wenn 3 mal mehr Rohrzucker als Milchzucker in einer Lösung enthalten ist, und erst wenn jener diesen in seinem Gehalt 300 mal übertrifft, wird dieser als doppelt gefunden. In praxi, wie z. B. bei der kondensierten Milch, wird diese kleine Abweichung kaum Rücksicht verdienen.

2. Nachdem wir die erste Frage erledigt haben, müssen wir, bevor wir auf die zweite, die Hauptfrage, übergehen, das Reduktionsvermögen des Milchzuckers und den Einfluss des Inversionsprozesses des Rohrzuckers auf dasselbe studieren.

Ueber die Reduktionskraft des Milchzuckers liegt schon die Angabe von SHIMIZU (l. c) vor. In guter Uebereinstimmung mit derselben haben unsere Versuche gezeigt, dass vom Milchzucker, in Konzentrationen zwischen 0,1 bis 0,5 % untersucht, im Mittel 0.01775 g nötig sind, um 40 cc KUMAGAWA-SUTO'sche Lösung vollständig zu reduzieren. Das Inversionsverfahren, welches nach der deutschen Zollvorschrift ausgeführt wurde und darin bestand, dass 50 cc Zuckerlösung mit 4 cc Salzsäure von 1,15D versetzt, in einem Wasserbade von 65-70° 10 Minuten lang unter Umschütteln erwärmt, mit Kalilauge neutralisiert und mit Wasser auf 100 cc gebracht wird, übte auf diese Zahl auch einen geringsten Einfluss aus.

Weiter haben wir konstatiert, dass der Rohrzucker, auf obige Weise invertiert, in einer Menge von 0,0102 g 40 cc KUMAGAWA-SUTO vollständig reduziert.

---

(1) VAUBEL, Quantitative Bestimmung d. org. Verb. Bd. 2. S. 446. 1902.

3. Der Hauptversuch wurde so angestellt, dass die Zuckerlösung, die eine bekannte Menge des Milch-und Rohrzuckers enthält, vor und nach der Inversion auf ihr Reduktionsvermögen untersucht wurde. Es sei nochmals ausdrücklich hervorgehoben, dass der Versuch, falls die zugesetzte Menge der Zuckerlösung nach 6 Minuten Kochen noch unzulänglich gefunden wurde, solange *von neuem* angestellt wurde, bis schliesslich der richtige Punkt erreicht wurde.

Die Berechnung geschah nach folgenden Formeln, u. zw. für den Milchzucker :

$$M_p = \frac{0.01775 \times 100}{a}$$

und für Rohrzucker :

$$R_p = \frac{(a-b)\ 0.0102 \times 100}{a \times b}$$

worin M_p und R_p g Milch- resp. Rohrzucker in 100 cc Lösung, a die in dem ersten d. h. vor der Inversion und b die Hälfte der in dem zweiten Versuche gefundenen cc der Zuckerlösung bedeutet (1).

Die Resultate waren folgende :

Konzentration der Zuckerlösung (g in 100 cc.)		Menge der zur Reduktion nötigen Zuckerlösung in cc.		Zucker gefunden (g in 100 cc.)	
Milchzucker	Rohrzucker	vor der Inversion	nach der Inversion	Milchzucker	Rohrzucker
0,5	0,1	3,55	5,25	0,500	0,101
0,3	0,3	5,92	4,30	0,299	0,299
0,1	0,5	17,60	3,60	0,100	0,508

Wie man sieht, beträgt die höchste Fehlergrösse jedenfalls nicht ganz 2 %. Wir glauben demnach sagen zu können, dass die eingangs erwähnten beiden Fehlerquellen, die der Reduktionsmethode anhaften, durch die Anwendung der KUMAGAWA-SUTO'schen Methode wenigstens der Hauptsache nach umgangen werden können Zwar nicht bei wissenschaftlichen Arbeiten, aber etwa bei der Analyse der kondensierten Milch wird die Methode recht befriedigende Resultate geben.

Wir haben noch versucht, auf analoge Weise in dem Gemenge des Milch-, Rohr- und Traubenzuckers die einzelnen Zuckerarten zu bestimmen. Da die dabei unvermeidliche Inversion des Milchzuckers die Lösung bräunt und dadurch die Schlussreaktion undeutlich macht, so erwies sich die KUMAGAWA-SUTO'sche Methode dazu leider als ungeeignet.

---

(1) Da die Inversion mit 50 cc vorgenommen und auf 100 verdunnt wurde, so muss die Zahl der 4. Kolumne in der Tabelle d. h. die in dem zweiten Versuche gefundenen cc der Rechnung halbiert werden. b ist also in der obigen Formel die Hälfte der in der bei Tabelle angegebenen Zahlen.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER KAISERLICHEN UNIVERSITÄT ZU KYOTO.

Ueber die antitetanische Wirkung der Kalziumsalze.

VON

Dr S. YAGI,
Assistent-professor

Unter den physiologischen und pharmakologischen Bedeutungen der Kalziumsalze, die in letzten Jahren von verschiedenen Seiten gewürdigt wurden, hat ihre antitetanische Wirkung schon gewissermassen die praktische Verwertung gefunden. Die Fälle von NETTER (1), CURSCHMANN (2) und anderen zeigen nämlich eindeutig die günstige Wirkung der Kalziumsalze auf die Tetanie von verschiedenen Formen. Die eingehende Untersuchungen von MC. CALLUM und VOEGTLIN (3) beweisen ebenfalls, dass die Tetanie des Hundes, die absichtlich durch Parathyreoidektomie erzeugt wird und mit Kalkarmut des Blutes und der Hirnsubstanz einhergeht, prompt und sicher durch die Darreichung der Kalziumsalze bekämpft werden kann.

Was das Substrat sei, auf welches die Kalkarmut erregend und Kalkdarreichung beruhigend wirkt, d. h. ob der Angriffspunkt des Kalziums zentral oder peripher sei, darüber lässt sich aber noch nichts Sicheres sagen. Die Versuche von SABBATANI (4), dem wir die erste richtige Kenntnis über die Beziehung des Kalkes zur motorischen Funktion verdanken, weisen darauf hin, dass es die Hirnrinde sei, welche infolge des Kalkmangels sich erregbarer zeigt. Den ähnlichen Schluss erzielt auch die Untersuchung von QUEST (5), der den relativen Kalkgehalt (Ca : N) des Gehirns der tetaniekranken

(1) NETTER, Compt. rend. de Biol. 1907, t. 1, p 376.
(2) CURSCHMANN, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd 39, S. 36, 1910.
(3) Mc CALLUM u. VOEGTLIN. Journal of exp. medicine Vol. 11, p. 118, 1909.
(4) Zitiert nach QUEST.
(5) QUEST, Jahrbuch d Kinderheilk. Bd. 61, S. 114, 1905.

Kinder viel kleiner gefunden hat, als den der normalen. Auch Mc Callum und Voegtlin kommen auf Grund ihrer analytischen Daten zu der Ansicht, dass das Kalziumsalz einen beruhigenden Einfluss auf die Nervenzellen ausübe.

Es fehlt aber auch nicht an Angaben, die darauf hinweisen, dass das Kalzium auf die Peripherie lähmend wirke. So sah Ringer [1], dass die rhythmischen Kontraktionen des ausgeschnittenen Froschmuskels, die in reiner Kochsalzlösung lebhaft eintreten, rasch gehemmt werden, wenn der letzteren wenig Kalziumsalz zugesetzt wird. Gleichsinnig lautet die Angabe von Loewi [2], dass durch Physostigmin hervorgerufene fibrilläre Zuckungen durch Kalziumsalze aufgehoben werden.

Die folgenden Experimente zeigen, ohne damit ihren zentralen Angriffspunkt in Abrede zu stellen, dass die Kalziumsalze bei Fröschen durch ihre periphere Wirkung gewisse Arten der Krämpfe und Zuckungen zu beseitigen vermögen.

1. Strychninkrämpfe werden durch Kalzium gehemmt.

Da es durch zahlreiche Vorversuche und ebenso durch weiter unten zu erwähnende Guanidinversuche festgestellt wurde, dass die hemmende Wirkung des Kalziums etwa eine Stunde nach der subkutanen Injektion eintritt und bis zur vierten Stunden dauert, so wurde zuerst das Kalziumsalz — wir wählten Kalziumchlorid, doch gibt das Nitrat gleiche Resultate — in den Schenkellymphsack eingespritzt und nach zwei bis drei Stunden die Strychninlösung in den Bauchlymphsack gegeben. Als Versuchstiere dienten möglichst gleichgrosse männliche Eskulenten von 10 bis 14 g Körpergewicht, da sie bei uns in dieser Grösse am leichtesten zu erhalten sind.

Bestimmung der wirksamen Dose des Kalziumchlorids: Nachdem in einer Reihe von Versuchen festgestellt wurde, dass die minimale tetanuserregende Dose des salpetersauren Strychnins 0,0014 mg pro Gramm Tier beträgt, wurde den mit verschiedenen Mengen Kalzium vorbehandelten Fröschen 0,0015 mg Strychn. nitr. pro Gramm Tier injiziert.

VERSUCH I.

I. 0,2 mg. $CaCl_2$ pro g in Schenkellymphsack. Nach 3 Stunden 0,0015 mg Strychn. nitr. pro g in Bauchlymphsack.

II. 0,4 mg $CaCl_2$ pro g. Nach 3 Stunden Strychnininjektion wie bei I.

III. 0,6 mg $CaCl_2$ pro g. Strychnininjektion wie bei vorigen.

IV. Kontrolle, d. h. nur Strychnininjektion.

---

(1) Ringer, The Journal of Physiology Vol. 7, p. 291, 1886.

(2) Loewi, zitiert in Meyer u. Gottlieb, Experim. Pharmakol. 2. Aufl. S. 139.

	I				II				III				IV			
	Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch	
	n. Strychnininjektion				n. Strychnininjektion				n. Strychnininjektion				n. Strychnininjektion			
	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m
1	1	5	2	10	—	—	—	—	1	10		—	—	25	1	15
2	—	40	2	35	1	—	—	—	—	50	—		—	50	1	—
3	—	55	2	40	1	40	—	—	—	55	—	—	—	50	2	40
4	—	45	—	—	—	30	—	—	1	10	—		—	50	2	10
5	1	15	2	30	1	—	—		—	55	—	—	—	15	—	35
6	1	15	—	—	1	—	—	—	1	10	—	—	—	50	1	45
7	—	55	2	25	1	20	—	—	1	10	—	—	1	5	1	15
8	1	—	2	25	1	—	—	—	—	—	—	—	—	25	—	55
9	1	5	2	15	1	5	—	—	—	—	—	—	—	25	1	—
10	—	55	2	40	1	35	—	—	1	40	—	—	—	15	1	45

Also, die mit 0,4 mg $CaCl_2$ pro Gramm vorbehandelten Frösche zeigen nach der Injektion der einfachen tetanuserzeugenden Strychnindose zwar eine erhöhte Reflexerregbarkeit, verfallen aber nie in ordentlichen Tetanus. Wie in den anderen Versuchen konstatiert wurde, ruft das Kalzium in dieser Menge bei normalen Fröschen kaum eine Erscheinung hervor. Auch der Gastrocnemius des so behandelten Frosches gibt eine Zuckungskurve von der durchaus normalen Form und Grösse, ebenso auch die Ermüdungskurve. Nur die Dosen von 0,6 mg pro Gramm und mehr rufen bei den Tieren je nach der Grösse der Gabe einen mehr oder weniger deutlichen narkoseähnlichen Zustand hervor.

Umfang der tetanushemmenden Wirkung des Kalziums: Um zu erfahren, wie viel Strychnin ohne Tetanus vertragen wird, wenn die Tiere mit 0,4 mg $CaCl_2$ pro Gramm vorbehandelt werden, wurden folgende Versuche angestellt.

VERSUCH II.

5 Eskulenten wird 2 Stunden nach der Kalziuminjektion 0.0025 mg Strychn. nitr. pro g Tier subkutan beigebracht; die Kontrolltiere bekommen nur Strychnin.

	Hauptversuch				Kontrolle			
	Reflexsteigerung n. Strychnininjektion		Tetanusausbruch		Reflexsteigerung n. Strychnininjektion		Tetanusausbruch	
	h	m	h	m	h	m	h	m
1	-	-	—	—		20		25
2	—	55	—	—		25		45
3	—	55	—	—		25		35
4	1	5	—	—		20		35
5	1	25	—	—		20		35

VERSUCH III.

5 Eskulenten wird 2 Stunden nach der Kalziuminjektion 0,004 mg Strychn. nitr. subkutan beigebracht; die Kontrolltiere bekommen nur Strychnin.

	Hauptversuch				Kontrolle			
	Reflexsteigerung n. Strychnininjektion		Tetanusausbruch		Reflexsteigerung n. Strychnininjektion		Tetanusausbruch	
	h	m	h	m	h	m	h	m
1	2	30	—	-	-	30	—	50
2	—	40	—	-	—	20	—	40
3	—	30	2	—	-	20	—	50
4	2	30	—	-	—	20	—	40
5	—	50	--	-	—	30	—	50

VERSUCH IV.

5 Eskulenten wird 2 Stunden nach der Kalziuminjektion 0,005 mg Strychn. nitr. pro g Tier subkutan beigebracht, die Kontrollen bekommen nur Strychnin.

	Hauptversuch				Kontrolle			
	Reflexsteigerung n. Strychnininjektion		Tetanusausbruch n. Strychnininjektion		Reflexsteigerung n. Strychnininjektion		Tetanusausbruch n. Strychnininjektion	
	h	m	h	m	h	m	h	m
1	1	—	—	—	—	25	—	45
2	—	45	2	25	—	15	—	25
3	—	35	1	15	—	15	—	25
4	—	45	2	25	—	25	—	35
5	—	45	1	15	—	35	—	35

Die Versuche zeigen, dass bei den mit Kalzium vorbehandelten Fröschen selbst mehr als die doppelte Menge der minimal tetanisierenden Strychnindosen nicht im stande ist, richtigen Tetanus zu erzeugen.

2. Koffeinkrämpfe werden durch Kalzium gehemmt.

Die minimale Dose des Koffeins, welche Reflexkrämpfe in voller Ausprägung hervorrufen kann, ist bei Eskulenten 0,4 mg und bei Temporarien 0,3 mg pro g Körpergewicht.

Wie deutlich das Kalzium der tetanisierenden Wirkung des Koffeins entgegen wirken kann, werden die folgenden Versuche zeigen.

Angemerkt sei hier, dass eine 1 %ige Lösung des Koffeins, der wir uns in diesen Versuchen bedienten, bei Kalziumfröschen ebenso rasch und stark Muskelstarre hervorrief, wie bei den nicht vorbehandelten.

VERSUCH V.

Rana esculenta. $CaCl_2$: 0,4 mg pro g.
I. Nach 2 Stunden Koffein 0,3 mg pro g subkutan.
II. » » » 0,4 » »

	I								II							
	Hauptversuch				Kontrolle				Hauptversuch				Kontrolle			
	Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch	
	n. Koffeininjektion				n. Koffeininjektion				n. Koffeininjektion				n. Koffeininjektion			
	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m
1	—	—	—	—		10	—	—	—	—	—	—		15		35
2	—	5	—	—		5	—	—	—	—	—	—		15		40
3	—	—	—	—		10	—	—	—	50	—	—		10		40
4	—	—	—	—		5	—	—	—	—	—	—		10		35
5	—	10	—	—		10	—	—	—	45	—	—		15		35

VERSUCH VI.

Rana temporaria. $CaCl_2$: 0,4 mg pro g.
I. Nach 2 Stunden Koffein 0,3 mg pro g subkutan.
II. » » » 0,4 » ».

	I								II							
	Hauptversuch				Kontrolle				Hauptversuch				Kontrolle			
	Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch	
	n. Koffeininjektion				n. Koffeininjektion				n. Koffeininjektion				n. Koffeininjektion			
	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m
1	—	—	—	—		10		30	—	—	—	—		15		20
2	—	—	—	—		5		30	—	—	—	—		20		20
3	—	—	—	—		15		35	—	—	—	—		20		25
4	—	—	—	—		10		40	—	—	—	—		15		20
5	—	—	—	—		10		35	—	—	—	—		20		35

3. Pikrotoxinkrämpfe werden durch Kalzium nicht beeinflusst.

Die minimale Menge des Pikrotoxins, die im stande ist, den ordentlichen Krampfanfall hervorzurufen, ist bei 2 %iger Lösung 0,007 mg pro g Körpergewicht. Die Wirkung dieser minimalen Dose Pikrotoxins kann nicht durch Kalzium gehemmt werden, wenn die Gabe des letzteren auch bis auf 4 × 0,4 mg pro g gesteigert wurde. Man bemerkt dabei nur, dass die Krämpfe und besonders das typische Schreien nicht mit üblicher Schärfe und Kräftigkeit eintreten.

VERSUCH VII.

I. 0.4 mg $CaCl_2$ pro g in Schenkellymphsack;
II. 0,8 » » » »
III. 1,6 » » » »

Nach 3 Stunden bekommen alle 0,007 mg Pikrotoxin pro g Körpergewicht in den Bauchlymphsack. Die Kontrolltiere bekommen nur Pikrotoxin.

	Krampfanfall nach Pikrotoxininjektion							
	I		II		III		Kontrolle	
	h	m	h	m	h	m	h	m
1	2	40	1	53	2	5	2	25
2	2	32	2	55	2	14	1	29
3	3	2	1	13	3	20	1	23
4	2	57	2	10	2	44	2	39
5	2	7	2	2	3	44	3	33
6	1	55	2	10	2	2	2	10
7	3	10	3	30		—	2	16

4. Karbolkrämpfe werden durch Kalzium nicht gehemmt.

Die minimale Dose der Karbolsäure, die an Fröschen überhaupt noch Krämpfe hervorruft, beträgt etwa 0,1 mg pro g Körpergewicht. Kalzium ist ausserstande, die Wirkung dieser minimalen Karboldose zu paralysieren.

5. Guanidinzuckung wird durch Kalzium gehemmt.

Da unser Guanidinpräparat etwas feucht war, können die im folgenden angegebenen Dosen nicht als ganz genau angesehen werden. Die einzelne Gabe bezieht sich nicht auf « pro g Körpergewicht », wie es in den vorangehenden Versuchen der Fall war, sondern auf das ganze Individuum, welches allerdings von ganz gleichmässigem Körpergewicht von 12-13 g war.

VERSUCH VIII.

Die vor 2 Stunden mit 0,4 mg $CaCl_2$ pro g Körpergewicht behandelten Eskulenten bekommen I. 0,2 mg, II. 0,5 mg und III. 1 mg salzsaures Guanidin in den Bauchlymphsack. Die Kontrolltiere bekommen nur 0,2 mg Guanidin HCl.

	Eintritt d. Zuckung n. Guanidininjektion							
	I		II		III		Kontrolle	
	h	m	h	m	h	m	h	m
1	—	—	4	—	4	30		30
2	—	—	—	—	2	—		30
3	—	—	—	—	2	30		40
4	—	—	—	—	3	30		40
5	—	—	4	—	—	—		30

Die fibrillären Zuckungen, die durch Guanidin infolge seiner reizenden Wirkung auf die Endigungen des motorischen Nervens hervorgerufen werden, werden also durch Vorbehandlung mit Kalzium gehemmt.

Da die fibrilläre Zuckung durch Guanidin während seiner ganzen Wirkungsdauer fortbesteht und, wie wir sehen, länger dauert als die hemmende Wirkung des Kalziums, so ist Guanidin besonders geeignet, um die Dauer und Stärke der Kalziumwirkung zu ermitteln. Wir haben also zu diesem Zwecke folgende Versuche angestellt.

VERSUCH IX.

Die männlichen Eskulenten von ca. 13 g Körpergewicht bekommen. — 8 h 10' 1 mg Guanid. hydrochloric. in den Bauchlymphsack. I, II und III bekommen gegen 9h verschiedene Mengen $CaCl_2$ in den Schenkellymphsack, um welche Zeit die fibrillären Zuckungen schon lebhaft eingetreten waren. In der Tabelle bedeuten + ganz schwache, + + deutliche und + + + starke wellenförmige Zuckungen.

		I					II					III					Kontrolle				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
h	m																				
9	10	++	+++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
	20	+	++	+	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++
	30	+	++	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++
	40	+	+	+	+	+	+	—	+	—	+	+	+	—	—	+	+++	+++	+++	+++	+++
	50	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+ · +	+++	+++
10		+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
11		+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
12		++	++	++	++	+	—	—	—	—	—		—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
1		++	++	+++	++	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
2		+++	++	+++	++	+++	—	+	—	—	—	—	+	+	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
3		+++	++	+++	++	+++	+	—	—	+	—	—	—	—	+	—	+++	+++	+++	+++	+++
4		+++	+++	+++	++	+++	+	—	+	+	+	+	+	—	+	—	+++	+++	+++	+++	+++
5		+++	+++	+++	+++	+++	+		++	++	+	++	++	+	+	++	++	+++	+++	· ++	+++
6		+++	+++	+++	+++	++	++		+++	++	++	++	++	+++	++	+++		+++	+++	+++	+++

Es ergibt sich, dass die Kalziumwirkung sehr frühzeitig eintritt, etwa 10-20 Minuten nach der subkutanen Applikation, und nach etwa 5 Stunden, obgleich sie noch lange fortbesteht, allmählich abklingt. Die maximale Intensität scheint etwa in die zweite Stunde zu fallen.

Angriffspunkt des Kalziums.

Im vorangehenden haben wir gesehen, dass $CaCl_2$ den Reizerscheinungen seitens der motorischen Apparate entgegenwirkt, die durch Strychnin, Koffein und Guanidin verursacht werden. Der Angriffspunkt desselben muss an der Hand der Guanidinversuche in der Peripherie gesucht werden. Die Entscheidung aber, ob Nervenendigung oder Muskel dabei in Betracht kommt, bietet gewisse Schwierigkeiten. Zwar wird von mehreren Seiten angegeben, dass der Muskel unter dem Kalziumeinfluss seine Erregbarkeit einbüsst, es fehlt aber doch an einem strikten Beweis, dass die Nervenendigung dabei wirklich intakt bleibe. Um der Frage näherzutreten, habe ich folgende Versuche angestellt.

Das eine der Nervmuskelpräparate der beiderseitigen Froschgastroknemien wurde in die RINGER'sche Lösung, die 0,7 % $CaCl_2$ enthält, und das andere in gewöhnliche Ringerlösung gebracht und nach etwa 5 Stunden die beiden Präparate untersucht. Der Kalziummuskel zeigt nun bei der indirekten Reizung Vergrösserung der Reizschwelle und Verkleinerung der Hubhöhe. Die gleiche Veränderung wurde auch bei den kurarisierten Muskeln beobachtet, wenn sie direkt gereizt werden.

Es ist also berechtigt, anzunehmen, dass die *Kalziumwirkung nur oder wenigstens in ihren Hauptzügen den Muskel betrifft.*

Nun bleibt noch zu erörtern übrig, warum das Kalzium nicht auf Pikrotoxin- und Karbolkrämpfe hemmend wirkt. Es ist dies meines Erachtens auf die Verschiedenheit des Angriffspunktes der beiden Gifte gegenüber dem Strychnin und Koffein zurückzuführen. Bekanntlich wirken die beiden letzteren auf die reflexvermittelnden Apparate des Zentralnervensystems, während die ersteren das höher gelegene sogenannte Krampfzentrum etwa in der Medulla oblongata direkt in Erregung versetzen. So können wir vermuten, dass die von höheren Zentren ausgehenden Impulse stärker als die vom Rückenmark ausgehenden sind, sodass der Widerstand, den das Kalzium im Erfolgsorgan einschiebt, nicht ausreicht, sie zu dämpfen. Wenn dem so ist, so kann die Erscheinung nicht spezifisch für Ca sein. In der Tat konnte ich auch bei Curare und Fugugift konstatieren, dass dieselben in einem gewissen Stadium der Vergiftung nur jene Reflexkrämpfe zu paralysieren vermögen.

Das Wesen der Kalziumwirkung scheint somit die Abschwächung der Muskelerregbarkeit zu sein.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Greifswald.
(Direktor : Geh. Med. Rat. Prof. Dr H. Schulz).

Ist es möglich, arsenvergiftete Tiere durch subkutan verabreichtes Magnesium sulfuricum zu retten?

von

DIETMAR SIEBER.

Wenn auch die Arsenvergiftung in verbrecherischer Absicht heute verhältnismässig sehr selten geworden ist, so kommt es doch noch ab und zu zu medizinalen Intoxikationen. Deshalb dürfte es von theoretischen wie praktischen Gesichtspunkten aus nicht ohne Interesse sein, Untersuchungen darüber anzustellen, ob es gelingt, den Tod von Tieren, die mit tödlichen Dosen eines Arsenpräparates vergiftet sind, durch geeignete Massnahmen aufzuhalten oder zu verhindern. Es dürfte sich erübrigen, die bekannten Untersuchungen über die Nützlichkeit und Wirksamkeit der verschiedenen bei Arsenvergiftungen empfohlenen per os einverleibten Antidote näher zu erörtern. Was über das von BERTHOLD und BUNSEN angegebene Eisenoxydhydrat, das von KÖHLER empfohlene ferrum oxydatum saccharatum, das von BUSSY eingeführte Magnesiumhydroxyd und das FUCHS'sche Mittel (schwefelsaure Eisenoxydlösung mit Magnesia) bekannt ist, findet sich in dem Lehrbuch der Intoxikationen von KOBERT (1), in verschiedenen Dissertationen z. B. von BUSCH (2) und in der Arbeit von DE BUSSCHER (3).

Von Voraussetzungen ausgehend, die wohl durch die folgenden Versuche eine Bestätigung fanden, sollte experimentell untersucht werden, ob durch subkutan und intravenös einverleibtes Magnesium sulfuricum eine Entgiftung der Tiere erzielt werden könne, die durch

(1) KOBERT R. Lehrbuch der Intoxikationen. Bd. II, S. 252. Stuttgart 1902, 6.
(2) BUSCH L. Inaugural-Dissertation, Bonn 1903
(3) DE BUSSCHER L. Arch. intern. de Pharm. et de Thér. Bd. X. S. 415. 1902.

Kinder viel kleiner gefunden hat, als den der normalen. Auch Mc CALLUM und VOEGTLIN kommen auf Grund ihrer analytischen Daten zu der Ansicht, dass das Kalziumsalz einen beruhigenden Einfluss auf die Nervenzellen ausübe.

Es fehlt aber auch nicht an Angaben, die darauf hinweisen, dass das Kalzium auf die Peripherie lähmend wirke. So sah RINGER (1), dass die rhythmischen Kontraktionen des ausgeschnittenen Froschmuskels, die in reiner Kochsalzlösung lebhaft eintreten, rasch gehemmt werden, wenn der letzteren wenig Kalziumsalz zugesetzt wird. Gleichsinnig lautet die Angabe von LOEWI (2), dass durch Physostigmin hervorgerufene fibrilläre Zuckungen durch Kalziumsalze aufgehoben werden.

Die folgenden Experimente zeigen, ohne damit ihren zentralen Angriffspunkt in Abrede zu stellen, dass die Kalziumsalze bei Fröschen durch ihre periphere Wirkung gewisse Arten der Krämpfe und Zuckungen zu beseitigen vermögen.

I. Strychninkrämpfe werden durch Kalzium gehemmt.

Da es durch zahlreiche Vorversuche und ebenso durch weiter unten zu erwähnende Guanidinversuche festgestellt wurde, dass die hemmende Wirkung des Kalziums etwa eine Stunde nach der subkutanen Injektion eintritt und bis zur vierten Stunden dauert, so wurde zuerst das Kalziumsalz — wir wählten Kalziumchlorid, doch gibt das Nitrat gleiche Resultate — in den Schenkellymphsack eingespritzt und nach zwei bis drei Stunden die Strychninlösung in den Bauchlymphsack gegeben. Als Versuchstiere dienten möglichst gleichgrosse männliche Eskulenten von 10 bis 14 g Körpergewicht, da sie bei uns in dieser Grösse am leichtesten zu erhalten sind.

Bestimmung der wirksamen Dose des Kalziumchlorids: Nachdem in einer Reihe von Versuchen festgestellt wurde, dass die minimale tetanuserregende Dose des salpetersauren Strychnins 0,0014 mg pro Gramm Tier beträgt, wurde den mit verschiedenen Mengen Kalzium vorbehandelten Fröschen 0,0015 mg Strychn. nitr. pro Gramm Tier injiziert.

VERSUCH I.

I. 0,2 mg. $CaCl_2$ pro g in Schenkellymphsack. Nach 3 Stunden 0,0015 mg Strychn. nitr. pro g in Bauchlymphsack.

II. 0,4 mg $CaCl_2$ pro g. Nach 3 Stunden Strychnininjektion wie bei I.

III. 0,6 mg $CaCl_2$ pro g. Strychnininjektion wie bei vorigen.

IV. Kontrolle, d. h. nur Strychnininjektion.

---

(1) RINGER, The Journal of Physiology Vol. 7, p. 291, 1886.

(2) LOEWI, zitiert in MEYER u. GOTTLIEB, Experim. Pharmakol. 2. Aufl. S. 139.

	I				II				III				IV			
	Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch	
	n. Strychnininjektion				n. Strychnininjektion				n. Strychnininjektion				n. Strychnininjektion			
	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m
1	1	5	2	10	—	—	-	—	1	10		—	—	25	1	15
2	—	40	2	35	1	—	—	—	—	50	--		—	50	1	—
3	—	55	2	40	1	40	—	—	—	55	—	—	—	50	2	40
4	—	45	—	–	—	30	—	—	1	10	—		—	50	2	10
5	1	15	2	30	1	—	—		—	55	—	—	—	15	—	35
6	1	15	–	—	1	—	–	—	1	10	—	–	—	50	1	45
7	—	55	2	25	1	20	—	-	1	10	—	—	1	5	1	15
8	1	—	2	25	1	—	—	—	—	-	—	—	—	25	–	55
9	1	5	2	15	1	5	—	—	-	—	—	—	—	25	1	—
10	—	55	2	40	1	35	—	—	1	40	—	—	—	15	1	45

Also, die mit 0,4 mg $CaCl_2$ pro Gramm vorbehandelten Frösche zeigen nach der Injektion der einfachen tetanuserzeugenden Strychnindose zwar eine erhöhte Reflexerregbarkeit, verfallen aber nie in ordentlichen Tetanus. Wie in den anderen Versuchen konstatiert wurde, ruft das Kalzium in dieser Menge bei normalen Fröschen kaum eine Erscheinung hervor. Auch der Gastrocnemius des so behandelten Frosches gibt eine Zuckungskurve von der durchaus normalen Form und Grösse, ebenso auch die Ermüdungskurve. Nur die Dosen von 0,6 mg pro Gramm und mehr rufen bei den Tieren je nach der Grösse der Gabe einen mehr oder weniger deutlichen narkoseähnlichen Zustand hervor.

Umfang der tetanushemmenden Wirkung des Kalziums : Um zu erfahren, wie viel Strychnin ohne Tetanus vertragen wird, wenn die Tiere mit 0,4 mg $CaCl_2$ pro Gramm vorbehandelt werden, wurden folgende Versuche angestellt.

VERSUCH II.

5 Eskulenten wird 2 Stunden nach der Kalziuminjektion 0.0025 mg Strychn. nitr. pro g Tier subkutan beigebracht; die Kontrolltiere bekommen nur Strychnin.

3. Der Hauptversuch wurde so angestellt, dass die Zuckerlösung, die eine bekannte Menge des Milch-und Rohrzuckers enthält, vor und nach der Inversion auf ihr Reduktionsvermögen untersucht wurde. Es sei nochmals ausdrücklich hervorgehoben, dass der Versuch, falls die zugesetzte Menge der Zuckerlösung nach 6 Minuten Kochen noch unzulänglich gefunden wurde, solange *von neuem* angestellt wurde, bis schliesslich der richtige Punkt erreicht wurde.

Die Berechnung geschah nach folgenden Formeln, u. zw. für den Milchzucker :

$$M_P = \frac{0{,}01775 \times 100}{a}$$

und für Rohrzucker :

$$R_P = \frac{(a-b)\, 0{,}0102 \times 100}{a \times b}$$

worin M_p und R_p g Milch- resp. Rohrzucker in 100 cc Lösung, a die in dem ersten d. h. vor der Inversion und b die Hälfte der in dem zweiten Versuche gefundenen cc der Zuckerlösung bedeutet (1).

Die Resultate waren folgende :

Konzentration der Zuckerlösung (g in 100 cc.)		Menge der zur Reduktion nötigen Zuckerlösung in cc.		Zucker gefunden (g in 100 cc.)	
Milchzucker	Rohrzucker	vor der Inversion	nach der Inversion	Milchzucker	Rohrzucker
0,5	0,1	3,55	5,25	0,500	0,101
0,3	0,3	5,92	4,30	0,299	0,299
0,1	0,5	17,60	3,60	0,100	0,508

Wie man sieht, beträgt die höchste Fehlergrösse jedenfalls nicht ganz 2 %. Wir glauben demnach sagen zu können, dass die eingangs erwähnten beiden Fehlerquellen, die der Reduktionsmethode anhaften, durch die Anwendung der KUMAGAWA-SUTO'schen Methode wenigstens der Hauptsache nach umgangen werden können Zwar nicht bei wissenschaftlichen Arbeiten, aber etwa bei der Analyse der kondensierten Milch wird die Methode recht befriedigende Resultate geben.

Wir haben noch versucht, auf analoge Weise in dem Gemenge des Milch-, Rohr- und Traubenzuckers die einzelnen Zuckerarten zu bestimmen. Da die dabei unvermeidliche Inversion des Milchzuckers die Lösung bräunt und dadurch die Schlussreaktion undeutlich macht, so erwies sich die KUMAGAWA-SUTO'sche Methode dazu leider als ungeeignet.

(1) Da die Inversion mit 50 cc vorgenommen und auf 100 verdünnt wurde, so muss die Zahl der 4. Kolumne in der Tabelle d. h. die in dem zweiten Versuche gefundenen cc der Rechnung halbiert werden. b ist also in der obigen Formel die Hälfte der in der bei Tabelle angegebenen Zahlen.

Aus dem pharmakologischen Institut der kaiserlichen Universität zu Kyoto.

Ueber die antitetanische Wirkung der Kalziumsalze.

von

Dr S. YAGI,
Assistent-professor

Unter den physiologischen und pharmakologischen Bedeutungen der Kalziumsalze, die in letzten Jahren von verschiedenen Seiten gewürdigt wurden, hat ihre antitetanische Wirkung schon gewissermassen die praktische Verwertung gefunden. Die Fälle von NETTER (1), CURSCHMANN (2) und anderen zeigen nämlich eindeutig die günstige Wirkung der Kalziumsalze auf die Tetanie von verschiedenen Formen. Die eingehende Untersuchungen von Mc. CALLUM und VOEGTLIN (3) beweisen ebenfalls, dass die Tetanie des Hundes, die absichtlich durch Parathyreoidektomie erzeugt wird und mit Kalkarmut des Blutes und der Hirnsubstanz einhergeht, prompt und sicher durch die Darreichung der Kalziumsalze bekämpft werden kann.

Was das Substrat sei, auf welches die Kalkarmut erregend und Kalkdarreichung beruhigend wirkt, d. h. ob der Angriffspunkt des Kalziums zentral oder peripher sei, darüber lässt sich aber noch nichts Sicheres sagen. Die Versuche von SABBATANI (4), dem wir die erste richtige Kenntnis über die Beziehung des Kalkes zur motorischen Funktion verdanken, weisen darauf hin, dass es die Hirnrinde sei, welche infolge des Kalkmangels sich erregbarer zeigt. Den ähnlichen Schluss erzielt auch die Untersuchung von QUEST (5), der den relativen Kalkgehalt (Ca : N) des Gehirns der tetaniekranken

(1) NETTER, Compt. rend. de Biol. 1907, t. 1, p 376.
(2) CURSCHMANN, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd 39, S. 36, 1910.
(3) Mc CALLUM u. VOEGTLIN. Journal of exp. medicine Vol. 11, p. 118, 1909
(4) Zitiert nach QUEST.
(5) QUEST, Jahrbuch d Kinderheilk. Bd. 61, S. 114, 1905.

Kinder viel kleiner gefunden hat, als den der normalen. Auch Mc CALLUM und VOEGTLIN kommen auf Grund ihrer analytischen Daten zu der Ansicht, dass das Kalziumsalz einen beruhigenden Einfluss auf die Nervenzellen ausübe.

Es fehlt aber auch nicht an Angaben, die darauf hinweisen, dass das Kalzium auf die Peripherie lähmend wirke. So sah RINGER (1), dass die rhythmischen Kontraktionen des ausgeschnittenen Froschmuskels, die in reiner Kochsalzlösung lebhaft eintreten, rasch gehemmt werden, wenn der letzteren wenig Kalziumsalz zugesetzt wird. Gleichsinnig lautet die Angabe von LOEWI (2), dass durch Physostigmin hervorgerufene fibrilläre Zuckungen durch Kalziumsalze aufgehoben werden.

Die folgenden Experimente zeigen, ohne damit ihren zentralen Angriffspunkt in Abrede zu stellen, dass die Kalziumsalze bei Fröschen durch ihre periphere Wirkung gewisse Arten der Krämpfe und Zuckungen zu beseitigen vermögen.

1. Strychninkrämpfe werden durch Kalzium gehemmt.

Da es durch zahlreiche Vorversuche und ebenso durch weiter unten zu erwähnende Guanidinversuche festgestellt wurde, dass die hemmende Wirkung des Kalziums etwa eine Stunde nach der subkutanen Injektion eintritt und bis zur vierten Stunden dauert, so wurde zuerst das Kalziumsalz — wir wählten Kalziumchlorid, doch gibt das Nitrat gleiche Resultate — in den Schenkellymphsack eingespritzt und nach zwei bis drei Stunden die Strychninlösung in den Bauchlymphsack gegeben. Als Versuchstiere dienten möglichst gleichgrosse männliche Eskulenten von 10 bis 14 g Körpergewicht, da sie bei uns in dieser Grösse am leichtesten zu erhalten sind.

Bestimmung der wirksamen Dose des Kalziumchlorids: Nachdem in einer Reihe von Versuchen festgestellt wurde, dass die minimale tetanuserregende Dose des salpetersauren Strychnins 0,0014 mg pro Gramm Tier beträgt, wurde den mit verschiedenen Mengen Kalzium vorbehandelten Fröschen 0,0015 mg Strychn. nitr. pro Gramm Tier injiziert.

VERSUCH I.

I. 0,2 mg. $CaCl_2$ pro g in Schenkellymphsack. Nach 3 Stunden 0,0015 mg Strychn. nitr. pro g in Bauchlymphsack.

II. 0,4 mg $CaCl_2$ pro g. Nach 3 Stunden Strychnininjektion wie bei I.

III. 0,6 mg $CaCl_2$ pro g. Strychnininjektion wie bei vorigen.

IV. Kontrolle, d. h. nur Strychnininjektion.

---

(1) RINGER, The Journal of Physiology Vol. 7, p. 291, 1886.

(2) LOEWI, zitiert in MEYER u. GOTTLIEB, Experim. Pharmakol. 2. Aufl. S. 139.

	I				II				III				IV			
	Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch	
	n. Strychnininjektion				n. Strychnininjektion				n. Strychnininjektion				n. Strychnininjektion			
	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m
1	1	5	2	10	—	—		—	1	10		—	—	25	1	15
2	—	40	2	35	1	—	—	—	—	50	—		—	50	1	—
3	—	55	2	40	1	40	—	—	—	55	—	—	—	50	2	40
4	—	45	—	—	—	30	—	—	1	10	—		—	50	2	10
5	1	15	2	30	1	—	—		—	55	—	—	—	15	—	35
6	1	15	—	—	1	—	—	—	1	10	—	—	—	50	1	45
7	—	55	2	25	1	20	—	—	1	10	—	—	1	5	1	15
8	1	—	2	25	1	—	—	—	—	—	—	—	—	25	—	55
9	1	5	2	15	1	5	—	—		—	—	—	—	25	1	—
10	—	55	2	40	1	35	—	—	1	40	—	—	—	15	1	45

Also, die mit 0,4 mg $CaCl_2$ pro Gramm vorbehandelten Frösche zeigen nach der Injektion der einfachen tetanuserzeugenden Strychnindose zwar eine erhöhte Reflexerregbarkeit, verfallen aber nie in ordentlichen Tetanus. Wie in den anderen Versuchen konstatiert wurde, ruft das Kalzium in dieser Menge bei normalen Fröschen kaum eine Erscheinung hervor. Auch der Gastrocnemius des so behandelten Frosches gibt eine Zuckungskurve von der durchaus normalen Form und Grösse, ebenso auch die Ermüdungskurve. Nur die Dosen von 0,6 mg pro Gramm und mehr rufen bei den Tieren je nach der Grösse der Gabe einen mehr oder weniger deutlichen narkoseähnlichen Zustand hervor.

Umfang der tetanushemmenden Wirkung des Kalziums: Um zu erfahren, wie viel Strychnin ohne Tetanus vertragen wird, wenn die Tiere mit 0,4 mg $CaCl_2$ pro Gramm vorbehandelt werden, wurden folgende Versuche angestellt.

VERSUCH II.

5 Eskulenten wird 2 Stunden nach der Kalziuminjektion 0.0025 mg Strychn. nitr. pro g Tier subkutan beigebracht; die Kontrolltiere bekommen nur Strychnin.

	Hauptversuch				Kontrolle			
	Reflexsteigerung n. Strychnininjektion		Tetanusausbruch n. Strychnininjektion		Reflexsteigerung n. Strychnininjektion		Tetanusausbruch n. Strychnininjektion	
	h	m	h	m	h	m	h	m
1	-	-	—	—		20		25
2	—	55	—	—		25		45
3	—	55	—	—		25		35
4	1	5	—	—		20		35
5	1	25	—	—		20		35

VERSUCH III.

5 Eskulenten wird 2 Stunden nach der Kalziuminjektion 0,004 mg Strychn. nitr. subkutan beigebracht; die Kontrolltiere bekommen nur Strychnin.

	Hauptversuch				Kontrolle			
	Reflexsteigerung n. Strychnininjektion		Tetanusausbruch n. Strychnininjektion		Reflexsteigerung n. Strychnininjektion		Tetanusausbruch n. Strychnininjektion	
	h	m	h	m	h	m	h	m
1	2	30	--	-	-	30	—	50
2	—	40	—	—	—	20	—	40
3	—	30	2	—	-	20	—	50
4	2	30	—	—	—	20	—	40
5	—	50	--	—	—	30	—	50

VERSUCH IV.

5 Eskulenten wird 2 Stunden nach der Kalziuminjektion 0,005 mg Strychn. nitr. pro g Tier subkutan beigebracht, die Kontrollen bekommen nur Strychnin.

	Hauptversuch				Kontrolle			
	Reflexsteigerung n. Strychnininjektion		Tetanusausbruch n. Strychnininjektion		Reflexsteigerung n. Strychnininjektion		Tetanusausbruch n. Strychnininjektion	
	h	m	h	m	h	m	h	m
1	1	—	—	—	—	25	—	45
2	—	45	2	25	—	15	—	25
3	—	35	1	15	—	15	—	25
4	—	45	2	25	—	25	—	35
5	—	45	1	15	—	35	—	35

Die Versuche zeigen, dass bei den mit Kalzium vorbehandelten Fröschen selbst mehr als die doppelte Menge der minimal tetanisierenden Strychnindosen nicht im stande ist, richtigen Tetanus zu erzeugen.

2. Koffeinkrämpfe werden durch Kalzium gehemmt.

Die minimale Dose des Koffeins, welche Reflexkrämpfe in voller Ausprägung hervorrufen kann, ist bei Eskulenten 0,4 mg und bei Temporarien 0,3 mg pro g Körpergewicht.

Wie deutlich das Kalzium der tetanisierenden Wirkung des Koffeins entgegen wirken kann, werden die folgenden Versuche zeigen.

Angemerkt sei hier, dass eine 1 %ige Lösung des Koffeins, der wir uns in diesen Versuchen bedienten, bei Kalziumfröschen ebenso rasch und stark Muskelstarre hervorrief, wie bei den nicht vorbehandelten.

VERSUCH V.

Rana esculenta. $CaCl_2$: 0,4 mg pro g.
I. Nach 2 Stunden Koffein 0,3 mg pro g subkutan.
II. » » » 0,4 » »

	I								II							
	Hauptversuch				Kontrolle				Hauptversuch				Kontrolle			
	Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch	
	n. Koffeininjektion				n. Koffeininjektion				n. Koffeininjektion				n. Koffeininjektion			
	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m
1	—	—	—	—		10	—	—	—	—	—	—		15		35
2	—	5	—	—		5	—	—	—	—	—	—		15		40
3	—	—	—	—		10	—	—	—	50	—	—		10		40
4	—	—	—	—		5	—	—	—	—	—	—		10		35
5	—	10	—	—		10	—	—	—	45	—	—		15		35

VERSUCH VI.

Rana temporaria. $CaCl_2$: 0,4 mg pro g.
I. Nach 2 Stunden Koffein 0,3 mg pro g subkutan.
II. » » » 0,4 » ».

	I								II							
	Hauptversuch				Kontrolle				Hauptversuch				Kontrolle			
	Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch		Reflex-steigerung		Tetanus-ausbruch	
	n. Koffeininjektion				n. Koffeininjektion				n. Koffeininjektion				n. Koffeininjektion			
	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m	h	m
1	—	—	—	—		10		30	—	—	—	—		15		20
2	—	—	—	—		5		30	—	—	—	—		20		20
3	—	—	—	—		15		35	—	—	—	—		20		25
4	—	—	—	—		10		40	—	—	—	—		15		20
5	—	—	—	—		10		35	—	—	—	—		20		35

3. Pikrotoxinkrämpfe werden durch Kalzium nicht beeinflusst.

Die minimale Menge des Pikrotoxins, die im stande ist, den ordentlichen Krampfanfall hervorzurufen, ist bei 2 %iger Lösung 0,007 mg pro g Körpergewicht. Die Wirkung dieser minimalen Dose Pikrotoxins kann nicht durch Kalzium gehemmt werden, wenn die Gabe des letzteren auch bis auf 4 × 0,4 mg pro g gesteigert wurde. Man bemerkt dabei nur, dass die Krämpfe und besonders das typische Schreien nicht mit üblicher Schärfe und Kräftigkeit eintreten.

VERSUCH VII.

I. 0,4 mg $CaCl_2$ pro g in Schenkellymphsack;
II. 0,8 » » » »
III. 1,6 » » » »

Nach 3 Stunden bekommen alle 0,007 mg Pikrotoxin pro g Körpergewicht in den Bauchlymphsack. Die Kontrolltiere bekommen nur Pikrotoxin.

	Krampfanfall nach Pikrotoxininjektion							
	I		II		III		Kontrolle	
	h	m	h	m	h	m	h	m
1	2	40	1	53	2	5	2	25
2	2	32	2	55	2	14	1	29
3	3	2	1	13	3	20	1	23
4	2	57	2	10	2	44	2	39
5	2	7	2	2	3	44	3	33
6	1	55	2	10	2	2	2	10
7	3	10	3	30		—	2	15

4. Karbolkrämpfe werden durch Kalzium nicht gehemmt.

Die minimale Dose der Karbolsäure, die an Fröschen überhaupt noch Krämpfe hervorruft, beträgt etwa 0,1 mg pro g Körpergewicht. Kalzium ist ausserstande, die Wirkung dieser minimalen Karboldose zu paralysieren.

5. Guanidinzuckung wird durch Kalzium gehemmt.

Da unser Guanidinpräparat etwas feucht war, können die im folgenden angegebenen Dosen nicht als ganz genau angesehen werden. Die einzelne Gabe bezieht sich nicht auf « pro g Körpergewicht », wie es in den vorangehenden Versuchen der Fall war, sondern auf das ganze Individuum, welches allerdings von ganz gleichmässigem Körpergewicht von 12-13 g war.

VERSUCH VIII.

Die vor 2 Stunden mit 0,4 mg $CaCl_2$ pro g Körpergewicht behandelten Eskulenten bekommen I. 0,2 mg, II. 0,5 mg und III. 1 mg salzsaures Guanidin in den Bauchlymphsack. Die Kontrolltiere bekommen nur 0,2 mg Guanidin HCl.

	Eintritt d. Zuckung n. Guanidininjektion							
	I		II		III		Kontrolle	
	h	m	h	m	h	m	h	m
1	—	—	4	—	4	30		30
2	—	—	—	—	2	—		30
3	—	—	—	—	2	30		40
4	—	—	—	—	3	30		40
5	—	—	4	—	—	—		30

Die fibrillären Zuckungen, die durch Guanidin infolge seiner reizenden Wirkung auf die Endigungen des motorischen Nervens hervorgerufen werden, werden also durch Vorbehandlung mit Kalzium gehemmt.

Da die fibrilläre Zuckung durch Guanidin während seiner ganzen Wirkungsdauer fortbesteht und, wie wir sehen, länger dauert als die hemmende Wirkung des Kalziums, so ist Guanidin besonders geeignet, um die Dauer und Stärke der Kalziumwirkung zu ermitteln. Wir haben also zu diesem Zwecke folgende Versuche angestellt.

VERSUCH IX.

Die männlichen Eskulenten von ca. 13 g Körpergewicht bekommen. — 8 h 10' 1 mg Guanid. hydrochloric. in den Bauchlymphsack. I, II und III bekommen gegen 9h verschiedene Mengen $CaCl_2$ in den Schenkellymphsack, um welche Zeit die fibrillären Zuckungen schon lebhaft eingetreten waren. In der Tabelle bedeuten + ganz schwache, + + deutliche und + + + starke wellenförmige Zuckungen.

h	m	I					II					III					Kontrolle				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
9	10	++	+++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
	20	+	++	+	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++
	30	+	++	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++
	40	+	+	+	+	+	+	—	+	—	+	+	+	—	—	+	+++	+++	+++	+++	+++
	50	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+ · +	+++	+++
10		+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
11		+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
12		++	++	++	++	+	—	—	—	—	—		—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
1		++	++	+++	++	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
2		+++	++	+++	++	+++	—	+	—	—	—	—	+	+	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
3		+++	++	+++	++	+++	+	—	—	+	—	—	—	—	+	—	+++	+++	+++	+++	+++
4		+++	+++	+++	++	+++	+	—	+	+	+	+	+	—	+	—	+++	+++	+++	+++	+++
5		+++	+++	+++	+++	+++	+		++	++	+	++	++	+	+	++	++	+++	+++	· ++	+++
6		+++	+++	+++	+++	++	++		+++	++	++	++	++	+++	++	+++		+++	+++	+++	+++

Es ergibt sich, dass die Kalziumwirkung sehr frühzeitig eintritt, etwa 10-20 Minuten nach der subkutanen Applikation, und nach etwa 5 Stunden, obgleich sie noch lange fortbesteht, allmählich abklingt. Die maximale Intensität scheint etwa in die zweite Stunde zu fallen.

Angriffspunkt des Kalziums.

Im vorangehenden haben wir gesehen, dass $CaCl_2$ den Reizerscheinungen seitens der motorischen Apparate entgegenwirkt, die durch Strychnin, Koffein und Guanidin verursacht werden. Der Angriffspunkt desselben muss an der Hand der Guanidinversuche in der Peripherie gesucht werden. Die Entscheidung aber, ob Nervenendigung oder Muskel dabei in Betracht kommt, bietet gewisse Schwierigkeiten. Zwar wird von mehreren Seiten angegeben, dass der Muskel unter dem Kalziumeinfluss seine Erregbarkeit einbüsst, es fehlt aber doch an einem strikten Beweis, dass die Nervenendigung dabei wirklich intakt bleibe. Um der Frage näherzutreten, habe ich folgende Versuche angestellt.

Das eine der Nervmuskelpräparate der beiderseitigen Froschgastroknemien wurde in die RINGER'sche Lösung, die 0,7 % $CaCl_2$ enthält, und das andere in gewöhnliche Ringerlösung gebracht und nach etwa 5 Stunden die beiden Präparate untersucht. Der Kalziummuskel zeigt nun bei der indirekten Reizung Vergrösserung der Reizschwelle und Verkleinerung der Hubhöhe. Die gleiche Veränderung wurde auch bei den kurarisierten Muskeln beobachtet, wenn sie direkt gereizt werden.

Es ist also berechtigt, anzunehmen, dass die *Kalziumwirkung nur oder wenigstens in ihren Hauptzügen den Muskel betrifft.*

Nun bleibt noch zu erörtern übrig, warum das Kalzium nicht auf Pikrotoxin- und Karbolkrämpfe hemmend wirkt. Es ist dies meines Erachtens auf die Verschiedenheit des Angriffspunktes der beiden Gifte gegenüber dem Strychnin und Koffein zurückzuführen. Bekanntlich wirken die beiden letzteren auf die reflexvermittelnden Apparate des Zentralnervensystems, während die ersteren das höher gelegene sogenannte Krampfzentrum etwa in der Medulla oblongata direkt in Erregung versetzen. So können wir vermuten, dass die von höheren Zentren ausgehenden Impulse stärker als die vom Rückenmark ausgehenden sind, sodass der Widerstand, den das Kalzium im Erfolgsorgan einschiebt, nicht ausreicht, sie zu dämpfen. Wenn dem so ist, so kann die Erscheinung nicht spezifisch für Ca sein. In der Tat konnte ich auch bei Curare und Fugugift konstatieren, dass dieselben in einem gewissen Stadium der Vergiftung nur jene Reflexkrämpfe zu paralysieren vermögen.

Das Wesen der Kalziumwirkung scheint somit die Abschwächung der Muskelerregbarkeit zu sein.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT GREIFSWALD.
(DIREKTOR : GEH. MED. RAT. PROF. Dr H. SCHULZ).

Ist es möglich, arsenvergiftete Tiere durch subkutan verabreichtes Magnesium sulfuricum zu retten?

VON

DIETMAR SIEBER.

Wenn auch die Arsenvergiftung in verbrecherischer Absicht heute verhältnismässig sehr selten geworden ist, so kommt es doch noch ab und zu zu medizinalen Intoxikationen. Deshalb dürfte es von theoretischen wie praktischen Gesichtspunkten aus nicht ohne Interesse sein, Untersuchungen darüber anzustellen, ob es gelingt, den Tod von Tieren, die mit tödlichen Dosen eines Arsenpräparates vergiftet sind, durch geeignete Massnahmen aufzuhalten oder zu verhindern. Es dürfte sich erübrigen, die bekannten Untersuchungen über die Nützlichkeit und Wirksamkeit der verschiedenen bei Arsenvergiftungen empfohlenen per os einverleibten Antidote näher zu erörtern. Was über das von BERTHOLD und BUNSEN angegebene Eisenoxydhydrat, das von KÖHLER empfohlene ferrum oxydatum saccharatum, das von BUSSY eingeführte Magnesiumhydroxyd und das FUCHS'sche Mittel (schwefelsaure Eisenoxydlösung mit Magnesia) bekannt ist, findet sich in dem Lehrbuch der Intoxikationen von KOBERT (1), in verschiedenen Dissertationen z. B. von BUSCH (2) und in der Arbeit von DE BUSSCHER (3).

Von Voraussetzungen ausgehend, die wohl durch die folgenden Versuche eine Bestätigung fanden, sollte experimentell untersucht werden, ob durch subkutan und intravenös einverleibtes Magnesium sulfuricum eine Entgiftung der Tiere erzielt werden könne, die durch

(1) KOBERT R. Lehrbuch der Intoxikationen. Bd. II, S. 252. Stuttgart 1902, 6.
(2) BUSCH L. Inaugural-Dissertation, Bonn 1903
(3) DE BUSSCHER L. Arch. intern. de Pharm. et de Thér. Bd. X. S. 415. 1902.

den Liquor Kali arsenicosi per os, subkutan und intravenös tödlich vergiftet worden waren (1).

Als Versuchstier wurde das Kaninchen gewählt. Es war zunächst notwendig, genau die sicher tödliche Dosis des so applizierten Liquor Kali arsenicosi festzustellen. Zu diesem Zwecke ist es unbedingt erforderlich, die Kaninchen 8 bis 14 Tage vor Beginn des Versuches bei gleicher zugewogener Nahrung zu halten, die bei unseren Versuchen in 150 g Rüben und 50 g Hafer bestand, und das Gewicht der Tiere dauernd zu kontrollieren. Bei Ausserachtlassung dieser Vorsichtsmassregeln gelingt es nur äusserst schwer, einigermassen scharfe Grenzdosen zu finden. Aus der Verschiedenheit der Nahrung erklärt sich auch ungezwungen die mangelnde Uebereinstimmung der verschiedenen Literaturangaben über die Dosis letalis. Auch ist es wohl kaum angängig, den nach Wochen oder Monaten eintretenden Tod auf die Arsenvergiftung ohne weiteres zurückzuführen, denn wir konnten beispielsweise in unseren Versuchen feststellen, dass unter solchen Umständen der Tod des Tieres nicht eine direkte Folge der Arsenvergiftung ist, sondern z. B. sekundär dadurch zustande kommt, dass eine Ulzeration des Magens zu einer eitrigen Peritonitis führt. Es ist, wie sich daraus ergibt, eine selbstverständliche Forderung, dass bei jedem Tier die Sektion gemacht wird, was einige Autoren vernachlässigt haben. Die Tiere wurden nach der Darreichung des Arsens hinreichend lange beobachtet und in kurzen Zeitabständen gewogen.

---

(1) Liquor kali arsenicosi wurde nach Angabe des deutschen Arzneibuches, aber ohne Zusatz von Spiritus und Lavendelspiritus bereitet.

A) *Feststellung der tödlichen Dosis des Arsens bei stomachaler Einverleibung.*

Die Tiere erhielten den Liquor Kali arsenicosi mittels Schlundsonde, die mit physiologischer Kochsalzlösung nachgespült wurde.

TABELLE I.

Dosis letalis für Arsen bei Darreichung per os.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis As_2O_3 pro kg	im Ganzen	Körpergewicht nach 3 Wochen	Überlebensdauer, Bemerkung
1	2615 g	8 mg	20,92 mg	2510 g	— frisst die ersten beiden Tage nicht
2	2470 »	9 »	22,23 »	2260 »	— » » » »
3	2050 »	10 »	20,5 »	1870 »	— » » » »
4	2500 »	11 »	27,5 »	2130 »	— » » » »
5	2490 »	12 »	29,88 »	2490 »	— » » » »
6	2510 »	12 »	30,12 »	2110 »	— » » » » Durchfall
7	2050 »	13 »	26,65 »	2070 »	— » » » »
8	2300 »	13 »	29,9 »	2030 » (*)	+ 82h Gastritis, Enteritis, Degeneratio hepatis
9	2850 »	13 »	37,05 »	2590 »	+ 60h idem
10	3210 »	14 »	44,94 »	3070 »	+ 57h idem
11	2520 »	14 »	35,28 »	2280 »	+ 48h idem
12	1890 »	14 »	25,46 »	1770 »	+ 38h idem
13	2010 »	15 »	30 »	1850 »	+ 30h idem

Aus der Tabelle ergibt sich, dass die Tiere, die 7-11 mg As_2O_3 pro kg bekommen haben, einige Tage matt sind, schlecht fressen und an Körpergewicht verlieren. Doch gibt sich das wieder, und es ist bald nichts Krankhaftes mehr zu konstatieren. Bei Gaben von 12 mg an bekommen die Tiere Durchfall, doch erholen sich auch diese. Von 3 Tieren, die 13 mg bekommen haben, starben 2 und zwar die beiden grösseren, die infolge des höheren Gewichtes auch im ganzen mehr vom Liquor Kali arsenicosi erhalten hatten. Bei der Sektion wurde Gastritis, Enteritis, Schädigung der Nieren und Degeneration der Leber festgestellt. Von 14 mg an starben sämtliche Tiere.

(*) 8-13 wurden sofort nach dem Tode gewogen.

B) *Feststellung der Dosis letalis des Arsens bei subkutaner Applikation.*

TABELLE II.

Dosis letalis für Arsen bei subkutaner Injektion.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis As_2O_3 pro kg	im Ganzen	Körpergewicht nach 9 Tagen	Überlebensdauer, Bemerkungen
14	2300 g	3 mg	6 9 mg	2550	–
15	2260 »	3 9 »	8 8 »	2180	— Eiterung an der Injektionsstelle.
16	1170 »	5 »	5 8 »	1000	+ 7 Tage, schwächliches Tier
17	1150 »	5 »	5,75 »	1230	—
18	1775 »	5 »	8,87 »	—	+ 40^h
19	2410 »	6 »	14,46 »	—	+ 40^h
20	3095 »	6 »	18,59 »	3225	—
21	1820 »	6 »	10,92 »	1960	—
22	1160 »	7 »	8,12 »	—	+ 10^h schwächliches Tier
23	1120 »	7 »	7,84 »	—	+ 10^h
24	1505 »	7 »	10,53 »	—	+ 52^h
25	2010 »	7 »	14.07 »	—	+ 6^h
26	1600 »	7 »	11,2 »	—	+ 12^h
27	2180 »	7 »	15,26 »	—	+ 14^h
28	1620 »	7 »	11.34 »	1490	+ 36^h
29	2060 »	7 »	14 42 »	—	+ 36^h
30	880 »	8 »	7 04 »	—	+ 10^h schwächliches Tier
31	1290 »	8 »	10 32 »	—	+ 18^h
32	2260 »	8 »	18,08 »	—	+ $4\,{}^1/_2{}^h$

3 und 4 mg bedingen keine krankhaften Veränderung im Verhalten der Tiere. Im Gegenteil, sie nehmen an Körpergewicht zu. Von 5 mg an kommen Todesfälle vor. Doch auch 6 mg ist noch nicht absolut tödlich. Bei Verabreichung von 7 mg kommt keines der Tiere mehr mit dem Leben davon.

c) *Feststellung der Dosis letalis bei intravenöser Applikation.*

TABELLE III.

Dosis letalis für Arsen bei intravenöser Injektion.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis As_2O_3 pro kg	im Ganzen	Körpergewicht g	Überlebensdauer, Bemerkungen
33	1975 g	3 mg	5,92 mg	2180 nach 14 Tg.	— Kein Durchfall
34	2225 »	3 »	6,68 »	2460 nach 14 Tg.	— » »
35	2095 »	4 »	8,38 »	2305 nach 14 Tg.	— » »
36	1830 »	4 »	7,32 »	1985 nach 14 Tg.	— » »
37	1855 »	5 »	9,27 »	1900 nach 14 Tg.	— » »
38	2030 »	5 »	10,15 »	2175 nach 14 Tg.	— » »
39	2170 »	5,9 »	12,8 »	—	+ 18^h Enteritis, Häm. ventricul.
40	1875 »	6 »	11,25 »	1580 —	+ 24^h Enterit., Gastrit., Nephrit.
41	1705 »	6 »	10,23 »	1650 nach 14 Tg.	— Nihil.
42	2275 »	6 »	13,65 »	—	+ 48^h Enteritis.
43	1810 »	6,5 »	11,76 »	1745 nach 3 Tg 1920 » 7 Tg.	— Durchfall.
44	1420 »	6,5 »	9,23 »	1295 nach 3 Tg. 1475 nach 7 Tg	— Durchfall.
45	2265 »	6,5 »	14,72 »	—	+ 12^h Gastrit., Enter. Nephrit.
46	2530 »	6,6 »	16,69 »	—	+ 10^h idem.
47	1910 »	7 »	13,37 »	1520 —	+ 3 Tage Enter., Gastr., Nephr.
48	2065 »	7 »	14,45 »	—	+ 4 Tage Enteritis, Gastritis.
49	2070 »	7 »	14,49 »	—	+ 12^h Enteritis, Gastritis.
50	2440 »	8,5 »	20,74 »	—	+ 16^h Enteritis.

Bis zu 5 mg ist kein Todesfall zu konstatieren. 6 mg ist auch noch nicht absolut tödlich, denn unter 4 Tieren sterben nur 3. Auch hier ist erst 7 mg tödlich.

Aus diesen Versuchen ergibt sich die tödliche Dosis des Liquor Kali arsenicosi bei Darreichung per os mit 14 mg, bei subkutaner Applikation mit 7 mg und bei intravenöser Einverleibung ebenfalls bei 7 mg As_2O_3 pro kg Tier. Es hat den Anschein, als ob die kleineren Tiere widerstandsfähiger sind als die grösseren und älteren Tiere. Die kleinen Gaben des Arsens können als therapeutische be-

zeichnet werden, da die Tiere unter ihrer Wirkung vermehrte Fresslust und Körpergewichtszunahme zeigen.

Bevor man dazu übergehen konnte, eine etwaige entgiftende Wirkung des Magnesium sulfuricum auf arsenvergiftete Tiere festzustellen, war es notwendig, sich über die Toxizitätsverhältnisse dieses Magnesiumsalzes einen Überblick zu verschaffen. Die folgende Tabelle 4 gibt darüber Aufschluss.

TABELLE IV.

Dosis letalis für 25 % Magnesiumsulfatlösung subkutan.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis pro kg	im Ganzen	Bemerkungen
51	1465 g	0,5 g	0,732 g	vorübergehendes Hängenlassen des Kopfes. 1385 g am 2 Tage. Nach 14 Tg. 1510 g.
52	1430 "	1,0 "	1.43 "	Erlöschen des Kornealreflexes, Schmerzunempfindlichkeit. Ertragen jeder Lage. Allmähliche Erholung. Sacch.
53	1365 "	1,5 "	2.05 "	Dieselben Erscheinungen wie bei N° 52. Im Urin Alb. u. Sacch. (Gährungsprobe.)
54	1335 "	1,5 "	2,0 "	Wie vorher.
55	1420 "	2,0 "	2,84 "	Seitenlage. Erlöschen des Kornealreflexes. Allmähliche Erholung | 1305 g. am 3 Tg. Im Urin Alb. + und Sacch.
56	1520 "	2.5 "	3,8 "	+ Tod nach 120 Stunden. Sektionsbefund negativ.

Bei keinem der Tiere waren diarrhoische Stühle zu bemerken; auffallend ist das Vorhandensein von Eiweiss und Zucker im Urin.

Unsere Tieren zeigen bei Gaben von 1 g pro kg an eine allmählich zunehmende Lähmung, die von MELTZER und AUER [1] als Narkose angesprochen wird. Die Tiere mit der nicht tödlichen Dosis erholen sich bald wieder. Das tödlich vergiftete Tier erwacht nicht wieder aus dem soporösen Zustand.

In den weiteren Versuchen wurde nun die Wirkung des Magnesium sulfuricum auf die Arsenvergiftung studiert. In dieser nun folgenden 5. Versuchsreihe bekommen die Tiere die absolut tödliche Dosis von 14 bezw. 15 mg Arsen per os mit der Magensonde unter

(1) MELTZER S J. Berl. klin. Wochensch. N° 3. S. 73, 1906.

Nachspülung mit physiologischer Kochsalzlösung. 40 Minuten später erhalten sie dann 0,125 bezw. 0,25 g Magnesium sulfuricum subkutan in die Rückengegend injiziert. 4 Tiere erhalten eine einmalige Injektion des Magnesiumsalzes und 4 weitere Tiere bekommen an 3 Tagen 2 mal täglich bezw. solange sie leben, die gleiche Dosis injiziert. Die Ergebnisse sind in folgenden Tabellen vereinigt.

TABELLE V.

Darreichung der Dosis letalis für Arsen per os, nach 40 Minuten einmalige subkutane Injektion von Magnesium sulfuricum.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis As_2O_3		Dosis Magnesium sulfuricum		Körpergewicht nach 3 Wochen	Überlebensdauer, Bemerkungen
		pro kg	im Ganzen	pro kg	im Ganzen		
57	1630 g	14 mg	22,82 mg	0,125 g	0,204 g	1000 g	11 1/2 Tage, frisst schlecht, Ulcera ventriculi.
58	1920 "	14 "	26,88 "	0,25 "	0,481 "	1770 "	—
59	2640 "	15 "	39,6 "	0,125 "	0,33 "	2440 "	20h Durchfall, Gastritis haemorrhagica
60	2650 "	15 "	39,7 "	0,25 "	0,66 "	2310 "	— 4 Tage Durchfall.

TABELLE VI.

Darreichung der Dosis letalis für Arsen per os, nach 40 Minuten einmalige subkutane Injektion von Magnesium sulfuricum.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis As_2O_3		Dosis $MgSO_4$		Körpergewicht nach 14 Tagen	Überlebensdauer, Bemerkungen
		pro kg	im Ganzen	pro kg	im Ganzen		
61(1)	2510 g	14 mg	35,1 mg	0,5 g	1,25 g	2440 g	—
62(2)	2260 "	14 "	31,6 "	1,0 "	2,26 "	2240 "	6h Sektion negativ.
63(3)	1870 "	15 "	28,05 "	0,5 "	0,935 "	1810 "	—
64(4)	2130 "	15 "	31,95 "	1,0 "	2,13 "	1970 "	20h Gastritis, Enteritis, Nephritis, Hepatitis

5. Guanidinzuckung wird durch Kalzium gehemmt.

Da unser Guanidinpräparat etwas feucht war, können die im folgenden angegebenen Dosen nicht als ganz genau angesehen werden. Die einzelne Gabe bezieht sich nicht auf « pro g Körpergewicht », wie es in den vorangehenden Versuchen der Fall war, sondern auf das ganze Individuum, welches allerdings von ganz gleichmässigem Körpergewicht von 12-13 g war.

VERSUCH VIII.

Die vor 2 Stunden mit 0,4 mg $CaCl_2$ pro g Körpergewicht behandelten Eskulenten bekommen I. 0,2 mg, II. 0,5 mg und III. 1 mg salzsaures Guanidin in den Bauchlymphsack. Die Kontrolltiere bekommen nur 0,2 mg Guanidin HCl.

	Eintritt d. Zuckung n. Guanidininjektion							
	I		II		III		Kontrolle	
	h	m	h	m	h	m	h	m
1	—	—	4	—	4	30	30	
2	—	—	—	—	2	—	30	
3	—	—	—	—	2	30	40	
4	—	—	—	—	3	30	40	
5	—	—	4	—	—	—	30	

Die fibrillären Zuckungen, die durch Guanidin infolge seiner reizenden Wirkung auf die Endigungen des motorischen Nervens hervorgerufen werden, werden also durch Vorbehandlung mit Kalzium gehemmt.

Da die fibrilläre Zuckung durch Guanidin während seiner ganzen Wirkungsdauer fortbesteht und, wie wir sehen, länger dauert als die hemmende Wirkung des Kalziums, so ist Guanidin besonders geeignet, um die Dauer und Stärke der Kalziumwirkung zu ermitteln. Wir haben also zu diesem Zwecke folgende Versuche angestellt.

VERSUCH IX.

Die männlichen Eskulenten von ca. 13 g Körpergewicht bekommen. — 8 h 10' 1 mg Guanid. hydrochloric. in den Bauchlymphsack. I, II und III bekommen gegen 9h verschiedene Mengen $CaCl_2$ in den Schenkellymphsack, um welche Zeit die fibrillären Zuckungen schon lebhaft eingetreten waren. In der Tabelle bedeuten + ganz schwache, + + deutliche und + + + starke wellenförmige Zuckungen.

		I					II					III					Kontrolle				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
h	m																				
9	10	++	+++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
	20	+	++	+	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++
	30	+	++	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++
	40	+	+	+	+	+	+	—	+	—	+	+	+	—	—	+	+++	+++	+++	+++	+++
	50	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+ · +	+++	+++
10		+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
11		+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
12		++	++	++	++	+	—	—	—	—	—		—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
1		++	++	+++	++	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
2		+++	++	+++	++	+++	—	+	—	—	—	—	+	+	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
3		+++	++	+++	++	+++	+	—	—	+	—	—	—	—	+	—	+++	+++	+++	+++	+++
4		+++	+++	+++	++	+++	+	—	+	+	+	+	+	—	+	—	+++	+++	+++	+++	+++
5		+++	+++	+++	+++	+++	+		++	++	+	++	++	+	+	++	++	+++	+++	· ++	+++
6		+++	+++	+++	+++	++	++		+++	++	++	++	++	+++	++	+++		+++	+++	+++	+++

Es ergibt sich, dass die Kalziumwirkung sehr frühzeitig eintritt, etwa 10-20 Minuten nach der subkutanen Applikation, und nach etwa 5 Stunden, obgleich sie noch lange fortbesteht, allmählich abklingt. Die maximale Intensität scheint etwa in die zweite Stunde zu fallen.

Angriffspunkt des Kalziums.

Im vorangehenden haben wir gesehen, dass $CaCl_2$ den Reizerscheinungen seitens der motorischen Apparate entgegenwirkt, die durch Strychnin, Koffein und Guanidin verursacht werden. Der Angriffspunkt desselben muss an der Hand der Guanidinversuche in der Peripherie gesucht werden. Die Entscheidung aber, ob Nervenendigung oder Muskel dabei in Betracht kommt, bietet gewisse Schwierigkeiten. Zwar wird von mehreren Seiten angegeben, dass der Muskel unter dem Kalziumeinfluss seine Erregbarkeit einbüsst, es fehlt aber doch an einem strikten Beweis, dass die Nervenendigung dabei wirklich intakt bleibe. Um der Frage näherzutreten, habe ich folgende Versuche angestellt.

Das eine der Nervmuskelpräparate der beiderseitigen Froschgastroknemien wurde in die RINGER'sche Lösung, die 0,7 % $CaCl_2$ enthält, und das andere in gewöhnliche Ringerlösung gebracht und nach etwa 5 Stunden die beiden Präparate untersucht. Der Kalziummuskel zeigt nun bei der indirekten Reizung Vergrösserung der Reizschwelle und Verkleinerung der Hubhöhe. Die gleiche Veränderung wurde auch bei den kurarisierten Muskeln beobachtet, wenn sie direkt gereizt werden.

Es ist also berechtigt, anzunehmen, dass die *Kalziumwirkung nur oder wenigstens in ihren Hauptzügen den Muskel betrifft.*

Nun bleibt noch zu erörtern übrig, warum das Kalzium nicht auf Pikrotoxin- und Karbolkrämpfe hemmend wirkt. Es ist dies meines Erachtens auf die Verschiedenheit des Angriffspunktes der beiden Gifte gegenüber dem Strychnin und Koffein zurückzuführen. Bekanntlich wirken die beiden letzteren auf die reflexvermittelnden Apparate des Zentralnervensystems, während die ersteren das höher gelegene sogenannte Krampfzentrum etwa in der Medulla oblongata direkt in Erregung versetzen. So können wir vermuten, dass die von höheren Zentren ausgehenden Impulse stärker als die vom Rückenmark ausgehenden sind, sodass der Widerstand, den das Kalzium im Erfolgsorgan einschiebt, nicht ausreicht, sie zu dämpfen. Wenn dem so ist, so kann die Erscheinung nicht spezifisch für Ca sein. In der Tat konnte ich auch bei Curare und Fugugift konstatieren, dass dieselben in einem gewissen Stadium der Vergiftung nur jene Reflexkrämpfe zu paralysieren vermögen.

Das Wesen der Kalziumwirkung scheint somit die Abschwächung der Muskelerregbarkeit zu sein.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT GREIFSWALD.
(DIREKTOR : GEH. MED. RAT. PROF. Dr H. SCHULZ).

Ist es möglich, arsenvergiftete Tiere durch subkutan verabreichtes Magnesium sulfuricum zu retten?

VON

DIETMAR SIEBER.

Wenn auch die Arsenvergiftung in verbrecherischer Absicht heute verhältnismässig sehr selten geworden ist, so kommt es doch noch ab und zu zu medizinalen Intoxikationen. Deshalb dürfte es von theoretischen wie praktischen Gesichtspunkten aus nicht ohne Interesse sein, Untersuchungen darüber anzustellen, ob es gelingt, den Tod von Tieren, die mit tödlichen Dosen eines Arsenpräparates vergiftet sind, durch geeignete Massnahmen aufzuhalten oder zu verhindern. Es dürfte sich erübrigen, die bekannten Untersuchungen über die Nützlichkeit und Wirksamkeit der verschiedenen bei Arsenvergiftungen empfohlenen per os einverleibten Antidote näher zu erörtern. Was über das von BERTHOLD und BUNSEN angegebene Eisenoxydhydrat, das von KÖHLER empfohlene ferrum oxydatum saccharatum, das von BUSSY eingeführte Magnesiumhydroxyd und das FUCHS'sche Mittel (schwefelsaure Eisenoxydlösung mit Magnesia) bekannt ist, findet sich in dem Lehrbuch der Intoxikationen von KOBERT (1), in verschiedenen Dissertationen z. B. von BUSCH (2) und in der Arbeit von DE BUSSCHER (3).

Von Voraussetzungen ausgehend, die wohl durch die folgenden Versuche eine Bestätigung fanden, sollte experimentell untersucht werden, ob durch subkutan und intravenös einverleibtes Magnesium sulfuricum eine Entgiftung der Tiere erzielt werden könne, die durch

(1) KOBERT R. Lehrbuch der Intoxikationen. Bd. II, S. 252. Stuttgart 1902, 6.
(2) BUSCH L. Inaugural-Dissertation, Bonn 1903
(3) DE BUSSCHER L. Arch. intern. de Pharm. et de Thér. Bd. X. S. 415. 1902.

5. Guanidinzuckung wird durch Kalzium gehemmt.

Da unser Guanidinpräparat etwas feucht war, können die im folgenden angegebenen Dosen nicht als ganz genau angesehen werden. Die einzelne Gabe bezieht sich nicht auf « pro g Körpergewicht », wie es in den vorangehenden Versuchen der Fall war, sondern auf das ganze Individuum, welches allerdings von ganz gleichmässigem Körpergewicht von 12-13 g war.

VERSUCH VIII.

Die vor 2 Stunden mit 0,4 mg $CaCl_2$ pro g Körpergewicht behandelten Eskulenten bekommen I. 0,2 mg, II. 0,5 mg und III. 1 mg salzsaures Guanidin in den Bauchlymphsack. Die Kontrolltiere bekommen nur 0,2 mg Guanidin HCl.

	Eintritt d. Zuckung n. Guanidininjektion							
	I		II		III		Kontrolle	
	h	m	h	m	h	m	h	m
1	—	—	4	—	4	30	30	
2	—	—	—	—	2	—	30	
3	—	—	—	—	2	30	40	
4	—	—	—	—	3	30	40	
5	—	—	4	—	—	—	30	

Die fibrillären Zuckungen, die durch Guanidin infolge seiner reizenden Wirkung auf die Endigungen des motorischen Nervens hervorgerufen werden, werden also durch Vorbehandlung mit Kalzium gehemmt.

Da die fibrilläre Zuckung durch Guanidin während seiner ganzen Wirkungsdauer fortbesteht und, wie wir sehen, länger dauert als die hemmende Wirkung des Kalziums, so ist Guanidin besonders geeignet, um die Dauer und Stärke der Kalziumwirkung zu ermitteln. Wir haben also zu diesem Zwecke folgende Versuche angestellt.

VERSUCH IX.

Die männlichen Eskulenten von ca. 13 g Körpergewicht bekommen. — 8h 10' 1 mg Guanid. hydrochloric. in den Bauchlymphsack. I, II und III bekommen gegen 9h verschiedene Mengen $CaCl_2$ in den Schenkellymphsack, um welche Zeit die fibrillären Zuckungen schon lebhaft eingetreten waren. In der Tabelle bedeuten + ganz schwache, + + deutliche und + + + starke wellenförmige Zuckungen.

		I					II					III					Kontrolle				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
h	m																				
9	10	++	+++	++	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
	20	+	++	+	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++
	30	+	++	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++
	40	+	+	+	+	+	+	—	+	—	+	+	+	—	—	+	+++	+++	+++	+++	+++
	50	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+·+	+++	+++
10		+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
11		+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
12		++	++	++	++	+	—	—	—	—	—		—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
1		++	++	+++	++	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
2		+++	++	+++	++	+++	—	+	—	—	—	—	+	+	—	—	+++	+++	+++	+++	+++
3		+++	++	+++	++	+++	+	—	—	+	—	—	—	—	+	—	+++	+++	+++	+++	+++
4		+++	+++	+++	++	+++	+	—	+	+	+	+	+	—	+	—	+++	+++	+++	+++	+++
5		+++	+++	+++	+++	+++	+		++	++	+	++	++	+	+	++	++	+++	+++	·++	+++
6		+++	+++	+++	+++	++	++		+++	++	++	++	++	+++	++	+++		+++	+++	+++	+++

Es ergibt sich, dass die Kalziumwirkung sehr frühzeitig eintritt, etwa 10-20 Minuten nach der subkutanen Applikation, und nach etwa 5 Stunden, obgleich sie noch lange fortbesteht, allmählich abklingt. Die maximale Intensität scheint etwa in die zweite Stunde zu fallen.

Angriffspunkt des Kalziums.

Im vorangehenden haben wir gesehen, dass $CaCl_2$ den Reizerscheinungen seitens der motorischen Apparate entgegenwirkt, die durch Strychnin, Koffein und Guanidin verursacht werden. Der Angriffspunkt desselben muss an der Hand der Guanidinversuche in der Peripherie gesucht werden. Die Entscheidung aber, ob Nervenendigung oder Muskel dabei in Betracht kommt, bietet gewisse Schwierigkeiten. Zwar wird von mehreren Seiten angegeben, dass der Muskel unter dem Kalziumeinfluss seine Erregbarkeit einbüsst, es fehlt aber doch an einem strikten Beweis, dass die Nervenendigung dabei wirklich intakt bleibe. Um der Frage näherzutreten, habe ich folgende Versuche angestellt.

Das eine der Nervmuskelpräparate der beiderseitigen Froschgastroknemien wurde in die RINGER'sche Lösung, die 0,7 % $CaCl_2$ enthält, und das andere in gewöhnliche Ringerlösung gebracht und nach etwa 5 Stunden die beiden Präparate untersucht. Der Kalziummuskel zeigt nun bei der indirekten Reizung Vergrösserung der Reizschwelle und Verkleinerung der Hubhöhe. Die gleiche Veränderung wurde auch bei den kurarisierten Muskeln beobachtet, wenn sie direkt gereizt werden.

Es ist also berechtigt, anzunehmen, dass die *Kalziumwirkung nur oder wenigstens in ihren Hauptzügen den Muskel betrifft.*

Nun bleibt noch zu erörtern übrig, warum das Kalzium nicht auf Pikrotoxin- und Karbolkrämpfe hemmend wirkt. Es ist dies meines Erachtens auf die Verschiedenheit des Angriffspunktes der beiden Gifte gegenüber dem Strychnin und Koffein zurückzuführen. Bekanntlich wirken die beiden letzteren auf die reflexvermittelnden Apparate des Zentralnervensystems, während die ersteren das höher gelegene sogenannte Krampfzentrum etwa in der Medulla oblongata direkt in Erregung versetzen. So können wir vermuten, dass die von höheren Zentren ausgehenden Impulse stärker als die vom Rückenmark ausgehenden sind, sodass der Widerstand, den das Kalzium im Erfolgsorgan einschiebt, nicht ausreicht, sie zu dämpfen. Wenn dem so ist, so kann die Erscheinung nicht spezifisch für Ca sein. In der Tat konnte ich auch bei Curare und Fugugift konstatieren, dass dieselben in einem gewissen Stadium der Vergiftung nur jene Reflexkrämpfe zu paralysieren vermögen.

Das Wesen der Kalziumwirkung scheint somit die Abschwächung der Muskelerregbarkeit zu sein.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT GREIFSWALD.
(DIREKTOR : GEH. MED. RAT. PROF. Dr H. SCHULZ).

Ist es möglich, arsenvergiftete Tiere durch subkutan verabreichtes Magnesium sulfuricum zu retten?

VON

DIETMAR SIEBER.

Wenn auch die Arsenvergiftung in verbrecherischer Absicht heute verhältnismässig sehr selten geworden ist, so kommt es doch noch ab und zu zu medizinalen Intoxikationen. Deshalb dürfte es von theoretischen wie praktischen Gesichtspunkten aus nicht ohne Interesse sein, Untersuchungen darüber anzustellen, ob es gelingt, den Tod von Tieren, die mit tödlichen Dosen eines Arsenpräparates vergiftet sind, durch geeignete Massnahmen aufzuhalten oder zu verhindern. Es dürfte sich erübrigen, die bekannten Untersuchungen über die Nützlichkeit und Wirksamkeit der verschiedenen bei Arsenvergiftungen empfohlenen per os einverleibten Antidote näher zu erörtern. Was über das von BERTHOLD und BUNSEN angegebene Eisenoxydhydrat, das von KÖHLER empfohlene ferrum oxydatum saccharatum, das von BUSSY eingeführte Magnesiumhydroxyd und das FUCHS'sche Mittel (schwefelsaure Eisenoxydlösung mit Magnesia) bekannt ist, findet sich in dem Lehrbuch der Intoxikationen von KOBERT (1), in verschiedenen Dissertationen z. B. von BUSCH (2) und in der Arbeit von DE BUSSCHER (3).

Von Voraussetzungen ausgehend, die wohl durch die folgenden Versuche eine Bestätigung fanden, sollte experimentell untersucht werden, ob durch subkutan und intravenös einverleibtes Magnesium sulfuricum eine Entgiftung der Tiere erzielt werden könne, die durch

(1) KOBERT R. Lehrbuch der Intoxikationen. Bd. II, S. 252. Stuttgart 1902, 6.
(2) BUSCH L. Inaugural-Dissertation, Bonn 1903
(3) DE BUSSCHER L. Arch. intern. de Pharm. et de Thér. Bd. X, S. 415. 1902.

den Liquor Kali arsenicosi per os, subkutan und intravenös tödlich vergiftet worden waren (1).

Als Versuchstier wurde das Kaninchen gewählt. Es war zunächst notwendig, genau die sicher tödliche Dosis des so applizierten Liquor Kali arsenicosi festzustellen. Zu diesem Zwecke ist es unbedingt erforderlich, die Kaninchen 8 bis 14 Tage vor Beginn des Versuches bei gleicher zugewogener Nahrung zu halten, die bei unseren Versuchen in 150 g Rüben und 50 g Hafer bestand, und das Gewicht der Tiere dauernd zu kontrollieren. Bei Ausserachtlassung dieser Vorsichtsmassregeln gelingt es nur äusserst schwer, einigermassen scharfe Grenzdosen zu finden. Aus der Verschiedenheit der Nahrung erklärt sich auch ungezwungen die mangelnde Uebereinstimmung der verschiedenen Literaturangaben über die Dosis letalis. Auch ist es wohl kaum angängig, den nach Wochen oder Monaten eintretenden Tod auf die Arsenvergiftung ohne weiteres zurückzuführen, denn wir konnten beispielsweise in unseren Versuchen feststellen, dass unter solchen Umständen der Tod des Tieres nicht eine direkte Folge der Arsenvergiftung ist, sondern z. B. sekundär dadurch zustande kommt, dass eine Ulzeration des Magens zu einer eitrigen Peritonitis führt. Es ist, wie sich daraus ergibt, eine selbstverständliche Forderung, dass bei jedem Tier die Sektion gemacht wird, was einige Autoren vernachlässigt haben. Die Tiere wurden nach der Darreichung des Arsens hinreichend lange beobachtet und in kurzen Zeitabständen gewogen.

---

(1) Liquor kali arsenicosi wurde nach Angabe des deutschen Arzneibuches, aber ohne Zusatz von Spiritus und Lavendelspiritus bereitet.

A) *Feststellung der tödlichen Dosis des Arsens bei stomachaler Einverleibung.*

Die Tiere erhielten den Liquor Kali arsenicosi mittels Schlundsonde, die mit physiologischer Kochsalzlösung nachgespült wurde.

TABELLE I.

Dosis letalis für Arsen bei Darreichung per os.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis As_2O_3 pro kg	im Ganzen	Körpergewicht nach 3 Wochen	Überlebensdauer, Bemerkung
1	2615 g	8 mg	20,92 mg	2510 g	— frisst die ersten beiden Tage nicht
2	2470 »	9 »	22,23 »	2260 »	— » » » »
3	2050 »	10 »	20,5 »	1870 »	— » » » »
4	2500 »	11 »	27,5 »	2130 »	— » » » »
5	2490 »	12 »	29,88 »	2490 »	— » » » »
6	2510 »	12 »	30,12 »	2110 »	— » » » » Durchfall
7	2050 »	13 »	26,65 »	2070 »	— » » » »
8	2300 »	13 »	29,9 »	2030 » (*)	+ 82^h Gastritis, Enteritis, Degeneratio hepatis
9	2850 »	13 »	37,05 »	2590 »	+ 60^h idem
10	3210 »	14 »	44,94 »	3070 »	+ 57^h idem
11	2520 »	14 »	35,28 »	2280 »	+ 48^h idem
12	1890 »	14 »	25,46 »	1770 »	+ 38^h idem
13	2010 »	15 »	30 »	1850 »	+ 30^h idem

Aus der Tabelle ergibt sich, dass die Tiere, die 7-11 mg As_2O_3 pro kg bekommen haben, einige Tage matt sind, schlecht fressen und an Körpergewicht verlieren. Doch gibt sich das wieder, und es ist bald nichts Krankhaftes mehr zu konstatieren. Bei Gaben von 12 mg an bekommen die Tiere Durchfall, doch erholen sich auch diese. Von 3 Tieren, die 13 mg bekommen haben, starben 2 und zwar die beiden grösseren, die infolge des höheren Gewichtes auch im ganzen mehr vom Liquor Kali arsenicosi erhalten hatten. Bei der Sektion wurde Gastritis, Enteritis, Schädigung der Nieren und Degeneration der Leber festgestellt. Von 14 mg an starben sämtliche Tiere.

(*) 8-13 wurden sofort nach dem Tode gewogen.

B) *Feststellung der Dosis letalis des Arsens bei subkutaner Applikation.*

TABELLE II.

Dosis letalis für Arsen bei subkutaner Injektion.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis As_2O_3 pro kg	im Ganzen	Körpergewicht nach 9 Tagen	Überlebensdauer, Bemerkungen
14	2300 g	3 mg	6 9 mg	2550	–
15	2260 »	3 9 »	8 8 »	2180	— Eiterung an der Injektionsstelle.
16	1170 »	5 »	5 8 »	1000	+ 7 Tage, schwächliches Tier
17	1150 »	5 »	5,75 »	1230	—
18	1775 »	5 »	8,87 »	—	+ 40^h
19	2410 »	6 »	14,46 »	—	+ 40^h
20	3095 »	6 »	18,59 »	3225	—
21	1820 »	6 »	10,92 »	1960	—
22	1160 »	7 »	8,12 »	—	+ 10^h schwächliches Tier
23	1120 »	7 »	7,84 »	—	+ 10^h
24	1505 »	7 »	10,53 »	—	+ 52^h
25	2010 »	7 »	14.07 »	—	+ 6^h
26	1600 »	7 »	11,2 »	—	+ 12^h
27	2180 »	7 »	15,26 »	—	+ 14^h
28	1620 »	7 »	11.34 »	1490	+ 36^h
29	2060 »	7 »	14 42 »	—	+ 36^h
30	880 »	8 »	7 04 »	—	+ 10^h schwächliches Tier
31	1290 »	8 »	10 32 »	—	+ 18^h
32	2260 »	8 »	18,08 »	—	+ 4 1/2^h

3 und 4 mg bedingen keine krankhaften Veränderung im Verhalten der Tiere. Im Gegenteil, sie nehmen an Körpergewicht zu. Von 5 mg an kommen Todesfälle vor. Doch auch 6 mg ist noch nicht absolut tödlich. Bei Verabreichung von 7 mg kommt keines der Tiere mehr mit dem Leben davon.

c) *Feststellung der Dosis letalis bei intravenöser Applikation.*

TABELLE III.

Dosis letalis für Arsen bei intravenöser Injektion.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis As_2O_3 pro kg	im Ganzen	Körpergewicht g	Überlebensdauer, Bemerkungen
33	1975 g	3 mg	5,92 mg	2180 nach 14 Tg.	— Kein Durchfall
34	2225 »	3 »	6,68 »	2460 nach 14 Tg.	— » »
35	2095 »	4 »	8,38 »	2305 nach 14 Tg.	— » »
36	1830 »	4 »	7,32 »	1985 nach 14 Tg.	— » »
37	1855 »	5 »	9,27 »	1900 nach 14 Tg.	— » »
38	2030 »	5 »	10,15 »	2175 nach 14 Tg.	— » »
39	2170 »	5,9 »	12,8 »	—	+ 18h Enteritis, Häm. ventricul.
40	1875 »	6 »	11,25 »	1580 —	+ 24h Enterit., Gastrit., Nephrit.
41	1705 »	6 »	10,23 »	1650 nach 14 Tg.	— Nihil.
42	2275 »	6 »	13,65 »	—	+ 48h Enteritis.
43	1810 »	6,5 »	11,76 »	1745 nach 3 Tg 1920 » 7 Tg.	— Durchfall.
44	1420 »	6,5 »	9,23 »	1295 nach 3 Tg. 1475 nach 7 Tg	— Durchfall.
45	2265 »	6,5 »	14,72 »	—	+ 12h Gastrit., Enter. Nephrit.
46	2530 »	6,6 »	16,69 »	—	+ 10h idem.
47	1910 »	7 »	13,37 »	1520 —	+ 3 Tage Enter., Gastr., Nephr.
48	2065 »	7 »	14,45 »	—	+ 4 Tage Enteritis, Gastritis.
49	2070 »	7 »	14,49 »	—	+ 12h Enteritis, Gastritis.
50	2440 »	8,5 »	20,74 »	—	+ 16h Enteritis.

Bis zu 5 mg ist kein Todesfall zu konstatieren. 6 mg ist auch noch nicht absolut tödlich, denn unter 4 Tieren sterben nur 3. Auch hier ist erst 7 mg tödlich.

Aus diesen Versuchen ergibt sich die tödliche Dosis des Liquor Kali arsenicosi bei Darreichung per os mit 14 mg, bei subkutaner Applikation mit 7 mg und bei intravenöser Einverleibung ebenfalls bei 7 mg As_2O_3 pro kg Tier. Es hat den Anschein, als ob die kleineren Tiere widerstandsfähiger sind als die grösseren und älteren Tiere. Die kleinen Gaben des Arsens können als therapeutische be-

zeichnet werden, da die Tiere unter ihrer Wirkung vermehrte Fresslust und Körpergewichtszunahme zeigen.

Bevor man dazu übergehen konnte, eine etwaige entgiftende Wirkung des Magnesium sulfuricum auf arsenvergiftete Tiere festzustellen, war es notwendig, sich über die Toxizitätsverhältnisse dieses Magnesiumsalzes einen Überblick zu verschaffen. Die folgende Tabelle 4 gibt darüber Aufschluss.

TABELLE IV.

Dosis letalis für 25 °/₀ Magnesiumsulfatlösung subkutan.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis pro kg	im Ganzen	Bemerkungen
51	1465 g	0,5 g	0,732 g	vorübergehendes Hängenlassen des Kopfes. 1385 g am 2 Tage. Nach 14 Tg. 1510 g.
52	1430 »	1,0 »	1,43 »	Erlöschen des Kornealreflexes, Schmerzunempfindlichkeit. Ertragen jeder Lage. Allmähliche Erholung. Sacch.
53	1365 »	1,5 »	2,05 »	Dieselben Erscheinungen wie bei N° 52. Im Urin Alb. u. Sacch. (Gährungsprobe.)
54	1335 »	1,5 »	2,0 »	Wie vorher.
55	1420 »	2,0 »	2,84 »	Seitenlage. Erlöschen des Kornealreflexes. Allmähliche Erholung · 1305 g. am 3 Tg. Im Urin Alb. + und Sacch.
56	1520 »	2,5 »	3,8 »	+ Tod nach 120 Stunden. Sektionsbefund negativ.

Bei keinem der Tiere waren diarrhoische Stühle zu bemerken; auffallend ist das Vorhandensein von Eiweiss und Zucker im Urin.

Unsere Tieren zeigen bei Gaben von 1 g pro kg an eine allmählich zunehmende Lähmung, die von MELTZER und AUER (1) als Narkose angesprochen wird. Die Tiere mit der nicht tödlichen Dosis erholen sich bald wieder. Das tödlich vergiftete Tier erwacht nicht wieder aus dem soporösen Zustand.

In den weiteren Versuchen wurde nun die Wirkung des Magnesium sulfuricum auf die Arsenvergiftung studiert. In dieser nun folgenden 5. Versuchsreihe bekommen die Tiere die absolut tödliche Dosis von 14 bezw. 15 mg Arsen per os mit der Magensonde unter

(1) MELTZER S J. Berl. klin. Wochensch. N° 3. S. 73, 1906.

Nachspülung mit physiologischer Kochsalzlösung. 40 Minuten später erhalten sie dann 0,125 bezw. 0,25 g Magnesium sulfuricum subkutan in die Rückengegend injiziert. 4 Tiere erhalten eine einmalige Injektion des Magnesiumsalzes und 4 weitere Tiere bekommen an 3 Tagen 2 mal täglich bezw. solange sie leben, die gleiche Dosis injiziert. Die Ergebnisse sind in folgenden Tabellen vereinigt.

TABELLE V.

Darreichung der Dosis letalis für Arsen per os, nach 40 Minuten einmalige subkutane Injektion von Magnesium sulfuricum.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis As_2O_3		Dosis Magnesium sulfuricum		Körpergewicht nach 3 Wochen	Überlebensdauer, Bemerkungen
		pro kg	im Ganzen	pro kg	im Ganzen		
57	1630 g	14 mg	22,82 mg	0,125 g	0,204 g	1000 g	11 1/2 Tage, frisst schlecht, Ulcera ventriculi.
58	1920 „	14 „	26,88 „	0,25 „	0,481 „	1770 „	—
59	2640 „	15 „	39,6 „	0,125 „	0,33 „	2440 „	20h Durchfall, Gastritis haemorrhagica
60	2650 „	15 „	39,7 „	0,25 „	0,66 „	2310 „	— 4 Tage Durchfall.

TABELLE VI.

Darreichung der Dosis letalis für Arsen per os, nach 40 Minuten einmalige subkutane Injektion von Magnesium sulfuricum.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis As_2O_3		Dosis $MgSO_4$		Körpergewicht nach 14 Tagen	Überlebensdauer, Bemerkungen
		pro kg	im Ganzen	pro kg	im Ganzen		
61(1)	2510 g	14 mg	35,1 mg	0,5 g	1,25 g	2440 g	—
62(2)	2260 „	14 „	31,6 „	1,0 „	2,26 „	2240 „	6h Sektion negativ.
63(3)	1870 „	15 „	28,05 „	0,5 „	0,935 „	1810 „	—
64(4)	2130 „	15 „	31,95 „	1,0 „	2,13 „	1970 „	20h Gastritis, Enteritis, Nephritis, Hepatitis

TABELLE VII

Darreichung der Dosis letalis für Arsen, zweimal täglich subkutane Injektion von $MgSO_4$ an drei auf einander folgenden Tagen, die erste Injektion 40 Minuten nach der Darreichung des Arsen.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis As_2O_3		Dosis $MgSO_4$			Körpergewicht nach 3 Wochen	Überlebensdauer, Bemerkungen
		pro kg	im Ganzen	pro kg	im Ganzen auf Einmal	Während 3 Tagen		
65	2390 g	14 mg	33,46 mg	0,125 g	0,3 g	1,8 g	2210 g	—
66	2260 „	14 „	31,64 „	0,25 „	0,575 „	2,3 „	2050 „	47h Durchfall, Gastritis, Enteritis, Hepatitis, Nephritis.
67	2220 „	15 „	33,30 „	0,125 „	0,275 „	0,55 „	1990 „	23h Durchfall, Gastritis, Enteritis, Spuren von Hepatitis, Nephritis.
68	2320 „	15 „	34,8 „	0,25 „	0,58 „	3,48 „	2050 „	— 2 Tage lang Durchfall

Eine einmalige Dosis von 0,125 g Magnesium sulfuricum genügt also noch nicht, um ein tödlich vergiftetes Tier zu retten, während bei einmaligen Gaben von 0,25 g sogar die mehr als tödliche Dosis Arsen entgiftet werden kann. Auch 0,5 g ist imstande, die Tiere vor der tödlichen Vergiftung zu schützen. Dagegen sterben die Tiere, wenn 1 g Magnesium sulfuricum injiziert wird.

Es geht also aus diesen Versuchen hervor, dass 0,125 g nicht imstande ist, die tödliche Arsendosis unschädlich zu machen, während 1 g offenbar selbst schon stark toxisch wirkt und dadurch den Tod vielmehr beschleunigt.

Bei öfterer Darreichung des Magnesiumsalzes lässt sich ebenfalls ein Erfolg, aber nicht in grösserem Umfange, als bei einmaliger Darreichung erzielen.

Zum Beweis dafür, dass die Versuchstiere nur einmal zu Versuchen gebraucht werden dürfen, kann Tabelle 8 dienen. Es kommen von je 2 Tieren, die die tödliche Dosis As_2O_3 bekommen haben, je eins mit dem Leben davon. Es scheint fast, als ob eine gewisse Angewöhnung an das Arsen erfolgt ist.

TABELLE VIII.

Dosis letalis von Arsen bei Darreichung per os bei Tieren, die vor drei Wochen schon grössere Mengen von Arsen erhalten hatten.

Kaninchen	Körpergewicht	Frühere Arsengaben		Jetzige Arsengaben		Körpergewicht nach 14 Tagen	Überlebensdauer, Bemerkungen
		pro kg	im Ganzen	pro kg	im Ganzen		
69 (4)	2490 g	12 mg	29,88 mg	14 mg	34 86	2350 g	— am 1. Tage Durchfall. Gewichtsverlust, nach 4 Tagen wieder Zunahme.
70 (5)	2110 »	12 »	30,12 »	14 »	29,54	2020 »	40h Durchfall, schwerste Hepatitis, Nephritis, Magen u. Darmschleimhaut getrübt.
71	2950 »	gegen 10 »	30,0 »	15 »	44,25	2770 »	-- Durchfall, Gewichtsverlust, vom 5. Tage wieder Zunahme.
72 (6)	2070 »	13 »	26,65 »	15 »	31,05	1800 »	60h Hepatitis, Nephritis, hämorrhagische Gastritis, Enteritis.

Werden die Tiere mit dem Liquor Kali arsenicosi subkutan vergiftet, so gelingt es, wie die Tabelle 9 zeigt, gleichfalls die Tiere in nahe zu 2/3 der Fälle vor dem Tode zu schützen. Allerdings gilt das nur für die minimal tödliche Dosis von 7 mg pro kg Tier. Doch auch bei den Tieren, welche nicht mit dem Leben davonkommen und denjenigen, welche mehr als die einfache tödliche Dosis erhielten und durch Magnesium sulfuricum nicht gerettet werden konnten, war die Überlebensdauer sichtlich verlängert. Die 11 Tiere in Tabelle 2, die die minimal tödliche Dosis Arsen und mehr bekommen hatten, leben im Durchschnitt 19 Stunden. Die 3, die mehr als die tödliche Dosis bekommen haben, sogar nur 8 Stunden. Tabelle 9 dagegen zeigt, dass bei den gestorbenen Tieren die Lebensdauer gestiegen ist. Die 12 eingegangenen Tiere leben durchschnittlich 38 Stunden, die 7, die mehr als die tödliche Dosis bekommen haben, 37 Stunden.

TABELLE VII

Darreichung der Dosis letalis für Arsen, zweimal täglich subkutane Injektion von $MgSO_4$ an drei auf einander folgenden Tagen, die erste Injektion 40 Minuten nach der Darreichung des Arsen.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis As_2O_3		Dosis $MgSO_4$			Körpergewicht nach 3 Wochen	Überlebensdauer, Bemerkungen
		pro kg	im Ganzen	pro kg	im Ganzen auf Einmal	Während 3 Tagen		
65	2390 g	14 mg	33,46 mg	0,125 g	0,3 g	1,8 g	2210 g	--
66	2260 „	14 „	31,64 „	0,25 „	0,575 „	2,3 „	2050 „	47h Durchfall, Gastritis, Enteritis, Hepatitis, Nephritis.
67	2220 „	15 „	33,30 „	0,125 „	0,275 „	0,55 „	1990 „	23h Durchfall, Gastritis, Enteritis, Spuren von Hepatitis, Nephritis.
68	2320 „	15 „	34,8 „	0,25 „	0,58 „	3,48 „	2050 „	— 2 Tage lang Durchfall

Eine einmalige Dosis von 0,125 g Magnesium sulfuricum genügt also noch nicht, um ein tödlich vergiftetes Tier zu retten, während bei einmaligen Gaben von 0,25 g sogar die mehr als tödliche Dosis Arsen entgiftet werden kann. Auch 0,5 g ist imstande, die Tiere vor der tödlichen Vergiftung zu schützen. Dagegen sterben die Tiere, wenn 1 g Magnesium sulfuricum injiziert wird.

Es geht also aus diesen Versuchen hervor, dass 0,125 g nicht imstande ist, die tödliche Arsendosis unschädlich zu machen, während 1 g offenbar selbst schon stark toxisch wirkt und dadurch den Tod vielmehr beschleunigt.

Bei öfterer Darreichung des Magnesiumsalzes lässt sich ebenfalls ein Erfolg, aber nicht in grösserem Umfange, als bei einmaliger Darreichung erzielen.

Zum Beweis dafür, dass die Versuchstiere nur einmal zu Versuchen gebraucht werden dürfen, kann Tabelle 8 dienen. Es kommen von je 2 Tieren, die die tödliche Dosis As_2O_3 bekommen haben, je eins mit dem Leben davon. Es scheint fast, als ob eine gewisse Angewöhnung an das Arsen erfolgt ist.

TABELLE VIII.

Dosis letalis von Arsen bei Darreichung per os bei Tieren, die vor drei Wochen schon grössere Mengen von Arsen erhalten hatten.

Kaninchen	Körpergewicht	Frühere Arsengaben		Jetzige Arsengaben		Körpergewicht nach 14 Tagen	Überlebensdauer, Bemerkungen
		pro kg	im Ganzen	pro kg	im Ganzen		
69 (4)	2490 g	12 mg	29,88 mg	14 mg	34 86	2350 g	— am 1. Tage Durchfall. Gewichtsverlust, nach 4 Tagen wieder Zunahme.
70 (5)	2110 »	12 »	30,12 »	14 »	29,54	2020 »	40h Durchfall, schwerste Hepatitis, Nephritis, Magen u. Darmschleimhaut getrübt.
71	2950 »	gegen 10 »	30,0 »	15 »	44,25	2770 »	-- Durchfall, Gewichtsverlust, vom 5. Tage wieder Zunahme.
72 (6)	2070 »	13 »	26,65 »	15 »	31,05	1800 »	60h Hepatitis, Nephritis, hämorrhagische Gastritis, Enteritis.

Werden die Tiere mit dem Liquor Kali arsenicosi subkutan vergiftet, so gelingt es, wie die Tabelle 9 zeigt, gleichfalls die Tiere in nahe zu 2/3 der Fälle vor dem Tode zu schützen. Allerdings gilt das nur für die minimal tödliche Dosis von 7 mg pro kg Tier. Doch auch bei den Tieren, welche nicht mit dem Leben davonkommen und denjenigen, welche mehr als die einfache tödliche Dosis erhielten und durch Magnesium sulfuricum nicht gerettet werden konnten, war die Überlebensdauer sichtlich verlängert. Die 11 Tiere in Tabelle 2, die die minimal tödliche Dosis Arsen und mehr bekommen hatten, leben im Durchschnitt 19 Stunden. Die 3, die mehr als die tödliche Dosis bekommen haben, sogar nur 8 Stunden. Tabelle 9 dagegen zeigt, dass bei den gestorbenen Tieren die Lebensdauer gestiegen ist. Die 12 eingegangenen Tiere leben durchschnittlich 38 Stunden, die 7, die mehr als die tödliche Dosis bekommen haben, 37 Stunden.

TABELLE IX

Entgiftung des subkutan injicierten Arsen durch sofortige subkutane Injektion von $MgSO_4$.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis As_2O_3 pro kg	Dosis As_2O_3 im Ganzen	Dosis $MgSO_4$ pro kg	Dosis $MgSO_4$ im Ganzen	Überlebensdauer, Bemerkungen
73	1550 g	6,5 mg	10,075 mg	1,0 g	1,55 g	10[h] Sehr abgemagertes Tier.
74	1360 „	7 „	9,52 „	0,5 „	0,68 „	6 1/2 Tage Peritonitis purulenta infolge Durchbruchs eines Duodenalgeschwürs.
75	1865 „	7 „	13,06 „	0,5 „	0,9325 „	— 3 Tage nach der Injektion 1680 g, 14 Tage später 1885 g. Geringer Durchfall am 2 Tage.
76	1420 „	7 „	9,94 „	1,0 „	1,42 „	— Eiterungen an den Injektionsstellen, erholt sich aber trotz dieser Komplikation. Kein Durchfall.
77	1400 „	7 „	9,8 „	1,0 „	1,4 „	—
78	1620 „	7 „	11,34 „	0,5 „	0,81 „	— 3 Tage nach der Injektion 1520 g. 14 Tage später 1685 g. Kein Durchfall.
79	1790 „	7 „	12,53 „	1,0 „	1,79 „	— 4 Tage nach der Injektion 1695 g Nach 30 Tagen 1965 g. Kein Durchfall.
80	1680 „	7 „	11,76 „	1,0 „	1,68 „	— 2 Tage nach der Injektion 1625 g. Nach 31 Tagen 2025 g. Kein Durchfall.
81	1890 „	7 „	13,23 „	1,0 „	1,89 „	3 1/2 Tage. Geringer Durchfall.
82	1505 „	7 „	10,54 „	1,0 „	1,505 „	3 1/2 Tage. Durchfall.
83	1540 „	7 „	10,78 „	1,5 „	2,3 „	12[h] Gastritis Enteritis. Nephritis.
84	1220 „	8 „	9,8 „	1,0 „	1,22 „	10[h]
85	1510 „	8 „	12,08 „	1,0 „	1,51 „	24[h]
86	1750 „	8 „	14,0 „	1,0 „	1,75 „	3 1/2 Tage. Durchfall.
87	1695 „	8 „	13,56 „	1,0 „	1,695 „	2 1/2 Tage. Durchfall
88	1140 „	9 „	10,3 „	1,0 „	1,14 „	5[h]
89	1500 „	9 „	13,5 „	1,0 „	1,5 „	5[h]
90	1515 „	10 „	15,15 „	1,0 „	1,515 „	3 Tage Bei der Sektion typische Veränderungen der subakuten Arsenvergiftung. 1395 g beim Tode.

Es wird nun versucht, das *intravenös* verabreichte Arsen durch subkutan beigebrachtes Magnesium sulfuricum zu entgiften. Das Magnesiumsulfat wurde den Tieren 1 — 1/2 Stunde vor dem Arsen subkutan injiziert. Darauf bekamen die Tiere das Arsen in die Ohrvene

eingespritzt. Die Tabelle 10 zeigt, dass die Tiere nicht gerettet werden können und nicht einmal dadurch die Lebensdauer verlängert wird.

TABELLE X.

Entgiftung des intravenös verabreichten As durch schon vorher subkutan verabreichtes $MgSO_4$

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis As_2O_3		Dosis $MgSO_4$		Überlebensdauer, Bemerkungen
		pro kg	im Ganzen	pro kg	im Ganzen	
91	1350 g	6 mg	8,1 mg	1,2 g	1,6 g	30^{h} Enteritis, Gastritis
92	2290 »	6 »	13.7 »	0,8 »	1,8 »	48^{h} Enteritis, Gastritis, Hämorrhagien im Netz.
93	1705 »	6,2 »	10 6 »	0,5 »	0 8 »	16-18^{h} Gastritis.
94	1500 »	6,5 »	9 7 »	1,6 »	2,4 »	2-3^{h} Gastritis
95	2270 »	6,5 »	14.75 »	0,8 »	1,8 »	12^{h} Gastritis, Enteritis.
96	2250 »	6,5 »	14,62 »	0.95 »	1,91 »	24^{h} Gastritis.
97	2155 »	7,0 »	15,1 »	0,8 »	1.7 »	48^{h} Gastritis, Enteritis.
98	1720 »	7.1 »	12,2 »	1,5 »	2,6 »	2-3^{h} Schon vor As Injektion in Agone.
99	1870 »	7,2 »	13,4 »	0,5 »	1,0 »	16-18^{h} Gastritis, Enteritis.
100	1505 »	7,8 »	11,7 »	1,1 »	1,7 »	6-7^{h} Sektion negativ.
101	1910 »	9,2 »	17,5 »	1,0 »	2,0 »	8^{h} Gastritis, Enteritis.

Auch die intravenöse Injektion von Magnesium sulfuricum hat nur einen negativen Erfolg. Beide Tiere bekommen das Magnesiumsulfat eine Minute vor dem Arsen intravenös injiziert.

TABELLE XI

Entgiftung des intravenös injicierten As durch intravenöse Injektion von $MgSO_4$ ein Minute vorher.

Kaninchen	Körpergewicht	Dosis As_2O_3		Dosis $MgSO_4$		Überlebensdauer, Bemerkungen
		pro kg	im Ganzen	pro kg	im Ganzen	
102	2350 g	6,5 mg	15,3 mg	0,175 g	0,41 g	24^{h} Bei der Sektion nur geringfügige Veränderungen im Magen.
103	3060 »	7 0 »	21,4 »	0,1 »	0,3 »	12^{h} Dasselbe.

Wir sehen also aus diesen sehr zahlreichen Versuchen, dass ein Erfolg der Entgiftung bei intravenöser Injektion des Arsens nicht zu erzielen ist, dass aber bei subkutaner Vergiftung und bei Darreichung des Giftes per os die subkutane Injektion der schwefelsauren Magnesia insofern ein positives Ergebnis aufweist, als es in mehr als der Hälfte der Fälle gelingt, die einfache tödliche Dosis und bei stomachaler Einverleibung des Giftes sogar etwas mehr als die einfache Dosis letalis zu entgiften und die Tiere am Leben zu erhalten, oder, wenn die Tiere doch sterben, ihre Ueberlebensdauer zu verlängern.

Die Frage, wie man sich den Mechanismus einer Entgiftung des Kalium arsenicosum durch das subkutan beigebrachte Magnesium sulfuricum zu erklären hat, kann vielleicht am ehesten durch den negativen Ausfall der Entgiftungsversuche bei intravenöser Entgiftung in folgender Weise beantwortet werden.

Nach den Untersuchungen von MORISHIMA (1) im Genter pharmakologischen Institut, verschwindet der weitaus grösste Teil des intravenös verabreichten Arsens sehr schnell aus dem Blute und wird in den Geweben verankert. Aus dem negativen Ausfall unserer Entgiftungsversuche ergibt sich infolgedessen, dass das bereits in den Zellen fixierte Gift von dem Magnesiumsalz nicht angegriffen und etwa den Zellen entzogen oder in den Zellen unschädlich gemacht wird. Also wenn wir eine gewisse Entgiftung des subkutan und intravenös verabfolgten Arsens durch das Magnesiumsalz beobachten konnten, so handelt es sich nicht um einen in den Zellen sich abspielenden Entgiftungsmechanismus, wie ihn HEYMANS und seine Schüler (2) z. B. bei der Entgiftung der Nitrile durch Natriumthiosulfat angegeben hat.

Es ist eine Tatsache, dass selbst bei der geringen Alkalinität, wie sie in den Geweben wohl immer vorhanden ist (3), Magnesium sulfuricum und Kalium arsenicosum einen Niederschlag bilden, wovon wir uns auch durch Versuche in vitro überzeugten. Man kann sich infolgedessen den Mechanismus der Entgiftung so vorstellen, dass von der Stelle der Arsenikapplikation ein Teil des Arsens auf dem Wege des Lymphstroms zu der Stelle der Magnesiumapplikation gelangt und dass umgekehrt von hier aus ein Magnesiumsalzstrom zum Arsen hingeht, wozu auch die Blutbahn benuzt werden könnte.

(1) MORISHIMA K. Arch. int. de Pharm. et de Thér. Bd. VII, v. 65. 1900.

(2) HEYMANS und P. MASOIN. Arch. int. de Pharm. et de Thér. Bd. III. S. 144. 1897.

(3) HÖBER RUDOLF, Physikalische Chemie der Zellen und der Gewebe. 2 Aufl. Leipzig, 1906.

TRAUBE J. Deutsche med. Wochensch. S. 1441-43. 1911.

Wenn sich nun das Magnesiumsalz mit dem Kalium arsenicosum trifft, entsteht das sehr wenig lösliche arsenigsaure Magnesium. Dadurch wird der Uebertritt des Arsens in den allgemeinen Kreislauf verzögert und der tierische Organismus vermag den auf diese Weise sehr langsam und in geringen Mengen in die Zirkulation und die Zellen übergehenden Anteil zu eliminieren und unschädlich zu machen.

Die beobachtete Entgiftung würde demnach auf einer Verzögerung der Resorption von der Stelle der Applikation aus beruhen.

Auf Grund dieser Versuche könnte man wohl daran denken, bei etwa vorkommenden Arsenvergiftungen neben den üblichen Behandlungsmethoden auch die subkutane Applikation von Magnesium sulfuricum zu versuchen. Bekanntlich ist dieses Salz von MELTZER (1) als Narkotikum empfohlen und auch ohne Schaden beim Menschen angewandt worden, so dass die von uns vorgeschlagene Behandlungsweise neben den entgiftenden auch gleichzeitig die sedativen Wirkungen des Magnesium sulfuricum zum Gegenstand unseres therapeutischen Handelns macht.

Als Nebenergebnis unserer Versuche soll erwähnt werden, dass in Uebereinstimmung mit den Ergebnissen der Arbeiten von AUER (2) das Magnesium sulfuricum bei subkutaner Darreichung keine abführende Wirkung ausübt.

ZUSAMMENFASSUNG.

1. Die tödlichen Dosen des Arsens bei bestimmter Nahrung (150 gr. Rüben, 50 gr Hafer) sind bei Darreichung per os 14 mg pro kg Tier, bei intravenöser und subkutaner Verabreichung 7 mg pro kg Tier.

2. 0,25 — 0,5 g Magnesium sulfuricum pro kg Tier können tödlich mit Arsen vergiftete Tiere retten. Geringere Gaben sind unsicher, 1 g wirkt schon toxisch.

3. Es gelingt, Tiere, die die einfache tödliche Gabe — oder weniges mehr — vom Liquor Kal. arsenicosi per os oder subkutan empfangen haben, durch passende Gaben subkutan einverleibten Magnesium sulfuricum zu retten.

4. Tiere, denen der Liq. Kal. arsenicosi intravenös beigebracht wurde, sind weder durch vorherige subkutane noch gleichzeitige intravenöse Injektion von Mag. sulf. zu entgiften.

---

(1) MELTZER, S. J. Berl. klin. Wochensch. N° 3, S. 73 1906.

(2) AUER J. Am. Journ. of Phys. Bd. XVII. 1906.

5. Daraus wird geschlossen, dass das Magnesium nur Erfolg hat, wenn das Arsen noch nicht in den Blutkreislauf übergetreten und in den Zellen fixiert ist.

6. Als wahrscheinlichster Entgiftungsmechanismus bei der Entgiftung der tödlichen Gaben des subkutan oder stomachal verabfolgten Liq. Kal. arsenicosi durch Magnesium sulfuricum ist der verzögerte Übertritt des Arsens in den Blutkreislauf anzusehen. Die Verzögerung lässt sich durch die Möglichkeit der Bildung schwer löslicher Magnesium-Arsenverbindungen erklären.

7. Bei Arsenvergiftungen kann auf Grund dieser Ergebnisse neben Magenausspülungen und innerlichen Gaben von Antidoten die subkutane Einverleibung von Magnesium in Betracht kommen. Freilich wird auch nur dann ein Erfolg möglich sein, wenn der therapeutische Eingriff möglichst bald nach der Vergiftung geschieht.

Die vorstehenden Versuche wurden auf Anregung und unter Leitung des Herrn Professor Dr. M. KOCHMANN ausgeführt.

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA E TERAPIA DELLA R. UNIVERSITÀ DI NAPOLI
DIRETTO DAL PROFESSORE PIO MARFORI.

Influenza del bromuro di sodio sul ricambio purinico

RICERCHE SPERIMENTALI

DEL

DOTTOR ANTONIO JAPPELLI
Assistente.

La ricca letteratura sull'azione farmacodinamica e terapeutica dei bromuri sul sistema nervoso ne ha illustrato sotto ogni aspetto la complessa influenza; tuttavia non può affermarsi che il meccanismo di azione dei bromuri sia noto nella sua intima essenza. In altre parole, mentre non è dubbio che per l'azione dei bromuri venga depressa l'eccitabilità delle cellule nervose, non si saprebbe neanche oggidì dare di questo fatto una esauriente spiegazione.

Alla esatta conoscenza del meccanismo di azione dei bromuri potrebbe portare un importante contributo lo studio dell'azione che essi esercitano sul ricambio materiale, in quanto che i cangiamenti del metabolismo sotto l'influenza dei bromuri possono fornire notizie del più alto interesse sulle modificazioni che presentano i processi nutritivi intimi che hanno luogo nel protoplasma vivente.

Intorno alla azione dei bromuri sul ricambio materiale esistono nella letteratura pochissimi dati.

Le più antiche ricerche, quelle di KROSZ (1), hanno messo in evidenza che la somministrazione di bromuro di potassio induce diminuzione dell'eliminazione dell'urea, ed aumento della eliminazione del fosforo. Al contrario, secondo SCHULTZE (2) e CHIT-

(1) KROSZ G. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., VI, 1, 1876.
(2) SCHULTZE B. *Ueber den Einfluss des Bromkalium auf den Stoffwechsel.* Ztschr. f. Biol., XIX, 301, 1883.

TENDEN e CULBERT (1), il ricambio dell'albumina non sarebbe influenzato in maniera degna di nota, mentre l'eliminazione dell'acido fosforico diminuirebbe in modo caratteristico.

Come si vede, dunque, le opinioni non sono concordi. Oltre a ciò, è da osservare che non esistono indagini sulla influenza che esercita il Br jone sul ricambio purinico ; la conoscenza delle modificazioni di questo è importantissima, potendosi, da essa, trarre delle interessanti conclusioni intorno al ricambio dei principii costituenti il nucleo cellulare. E' noto, infatti, da numerose ricerche che l'azoto purinico (N dell'acido urico + N delle basi allossuriche) delle urine ha due origini : azoto *esogeno*, dipendente dal metabolismo delle nucleine introdotte con l'alimentazione ; ed azoto *endogeno* proveniente dai nucleoproteidi che entrano a far parte della struttura del carioplasma. In un organismo sottoposto a dieta apurinica, quindi, l'azoto purinico urinario non è costituito che dall'azoto endogeno.

Il Prof. MARFORI ha, perciò, stimato opportuno affidarmi l'esame di questo interessante quesito, analogo a quello studiato da CHISTONI per il jodio (2).

* * *

E' noto che, per l'indagine del ricambio purinico di un individuo, è sufficiente limitare l'esame all'azoto purinico urinario, poichè, quanto ai corpi purinici delle fecce, questi provengono in parte dalle sostanze nucleiniche alimentari non assorbite (nel caso di una dieta anucleinica questa frazione manca totalmente), in parte da sostanze nucleiniche degli epiteli staccatisi dalla parete dell'intestino e dei dotti delle ghiandole annesse, analogamente a ciò che avviene per la desquamazione epidermica (3). Per tale ragione, seguendo l'esempio di tutti gli sperimentatori, ho ricercato e dosato solamente l'acido urico ed i corpi purinici eliminati con le urine.

Ho sperimentato su cani di media grandezza, che venivano segregati in apposita gabbia, di costruzione tale da permettere la raccolta delle urine esenti da materie fecali.

---

(1) CHITTENDEN and CULBERT. Transactions Connecticut Acad., VII, 1885.

(2) CHISTONI A. *Influenza del iodo sul ricambio purinico*. Arch. int. de pharmacodynamie et de thérapie, XXI, 339-351, 1911.

(3) v. NOORDEN. *Handbuch der Path. des Stoffwechsels*, II Aufl., I, 137, Berlin, 1906. — WEINTRAUD, *Entstehung der Harnsäure in Säugetierorganismus*, Kongr. inn. Med., XIV, 190, 1896. — SCHITTENHELM A., *Die Purinkörper der Fäces*, Deutsch. Arch. f. klin. Med., LVI, 423-439, 1904. — KRÜGER M. und SCHITTENHELM A., *Die Menge und Herkunft der Purinkörper in den menschlichen Fäces*, Ztschr. physiol. Ch., XLV, 14-27, 1905. — GALDI F. e APPIANI G., *Sulla costante presenza, la quantità e l'origine dell'acido urico nelle feci dell'uomo normale*, Policlinico, XII-M, 1905.

Gli animali erano alimentati regolarmente con alimentazione apurinica, consistente in pane bianco, che, come risulta da ricerche di vari sperimentatori, si può considerare privo di azoto purinico. A loro era somministrata acqua potabile a volontà; è stato infatti, dimostrato (1) che la quantità di acqua ingerita non ha alcuna influenza sull'eliminazione delle purine. Le determinazioni si facevano sulle urine raccolte in 48 ore, allo scopo di averne una quantità sufficiente.

Delle urine raccolte si determinava la quantità, l'azoto totale col metodo di KJELDAHL, l'acido urico e le basi allossuriche col metodo di KRÜGER e SCHMID (2), il fosforo allo stato di $P_2\ O_5$ mediante la titolazione con soluzione di acetato di uranio.

Con queste norme di tecnica ho tenuto in esperimento quattro cani, per un periodo di tempo variabile da ventidue a trentaquattro giorni.

Riferisco senz'altro il protocollo degli esperimenti.

Esperimento I

Cane maschio, del peso di Kg. 7,000. Il giorno 8 giugno 1911 comincia ad essere alimentato con g. 300 di pane bianco ed acqua potabile a volontà, ed è rinchiuso in gabbia. Il giorno 11, dopo che si è sufficientemente abituato alla segregazione, si incomincia l'esperimento. Sulla somma delle urine raccolte nei giorni 11-12 giugno si esegue la determinazione dell'azoto totale, dell'azoto urico e di quello della basi allossuriche, dei fosfati, con i metodi indicati più sopra. Egualmente si procede per le urine raccolte nei giorni 13-14. Essendosi constatato, dai risultati delle determinazioni eseguite, che l'animale può ritenersi in equilibrio di azoto, il giorno 15 s'incomincia a somministrargli giornalmente, e sempre alla medesima ora, mediante la sonda gastrica, g. 1 di NaBr sciolto in cm^3 30 di acqua distillata.

Sulle urine raccolte nei giorni 17-18 e 23-24 giugno si eseguono le determinazioni su accennate, e nello stesso modo si pratica, dopo aver sospesa la somministrazione del bromuro, per le urine del 27-28 giugno, dell'1-2 e del 7-8 luglio.

---

(1) SCHÖNDORF, *Einfluss des Wassertrinkens auf die Ausscheidung der Harnsäure*. Arch. f. d. ges. Physiol., XLVI, 529, 1890. — LAQUER, Kongr. inn. Med., 321, 1896. — SCHREIBER, *Die Harnsäure*, S. 38, Stuttgart, 1899. — BURIAN u. SCHUR, *Die Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel*, II. Arch. f. d. ges. Physiol. LXXXVII, 239, 1901.

(2) KRÜGER M. u. SCHMID J. *Zur Bestimmung der Harnsäure und Purinbasen im menschlichen Harn*. Ztschr. physiol. Ch., XLV, 1-13, 1905. — HOPPE-SEYLER-THIERFELDER'S *Handbuch der Physiol. u. Pathol. chem. Analyse*, VIII. Aufl., 1909. S. 590 ff.

I risultati delle determinazioni eseguite sono raccolti nella tabella I.

TABELLA I.

Data	Quantità cm³	N totale g	N dell'$\bar{U}$ mg.	N delle basi mg.	N purinico totale mg.	$P_2 O_5$ g.	Osservazioni
1911							
Giugno							
11-12	400	4,172	10,911	6 440	17,351	0,880	
13-14	490	4,268	9,995	5,249	15,244	0,752	
15-16	—	—	—	—	—	—	
17-18	450	4,310	4,940	5,155	10,095	1,260	Si somministra giornalmente g. 1 di NaBr sciolto in cm³ 30 di acqua distillata.
19-20	—	—	—	—	—	—	
21-22	—	—	—	—	—	—	
23-24	600	5,978	6 612	10,290	16,902	1,501	
25-26	—	—	—	—	—	—	
27-28	450	4,265	8,492	8,745	17,237	0,926	
29-30	—	—	—	—	—	—	
luglio							
1-2	400	3,752	10,155	8,400	18,555	0,794	
3-4	—	—	—	—	—	—	
5-6	—	—	—	—	—	—	
7-8	400	3,020	14,879	7,280	22,159	0,815	

Dalle cifre su esposte risulta che, in seguito alla somministrazione di NaBr, l'eliminazione dell'azoto totale è di poco variata, mentre quella di $P_2 O_5$ è notevolmente aumentata. Questi valori, cessata la somministrazione del farmaco, tendono a ritornare al normale. Interessanti sono i risultati ottenuti per ciò che riguarda l'eliminazione dell'azoto urico e di quello delle basi allossuriche, i quali costituiscono lo scopo principale delle mie ricerche. Appare da essi che, in seguito alla somministrazione di bromuro, la quantità di $\bar{U}$ escreta diminuisce bruscamente e si mantiene bassa per poi risalire, con notevole prontezza, quando si sospende la somministrazione del farmaco.

La quantità delle basi, in seguito alla somministrazione del NaBr,

dapprima rimane invariata, poi aumenta quasi al doppio del suo valore, e, cessata la somministrazione, diminuisce lentamente, mostrando tendenza a raggiungere il livello primitivo.

Esperimento II

Cane maschio del peso di Kg. 9,000. Messo in gabbia il giorno 10 febbraio 1912, s'inizia l'esperimento il 15. Durante il periodo di tempo dal 19 al 26 febbraio l'animale riceve giornalmente g. 1 di NaBr. A partire dal 15 febbraio e fino al 7 marzo, si praticano ad intervalli le stesse determinazioni che nell'esperimento I.

I risultati di esse son riassunti nella tabella II.

TABELLA II.

Data	Quantità cm³	N totale g.	N dell'Ū mg.	N delle basi mg.	N purinico totale mg.	P_2O_5 g.	Osservazioni
1912 Febbraio							
15-16	600	7,458	5,915	4 620	10,535	2,400	
17-18	535	7,265	4,286	5,566	9,962	2,052	
19-20	—	—	—	—	—	—	
21-22	—	—	—	-	—	—	Si somministra giornalmente g. 1 di NaBr in cm³ 30 di acqua.
23-24	470	4,080	1,514	4,340	5,854	1,711	
25-26	—	—	—	—	—	--	
27-28	640	3,875	2,368	13,440	15,808	1,792	
Marzo							
29-1	—	—	—	—	—	—	
2-3	525	6,909	2,690	9,941	12,631	1,41 0	
4-5	—	—	—	—	-	—	
6-7	480	5,242	2,555	3,600	6,155	2.914	

In questo esperimento, la somministrazione di NaBr è contrassegnata da diminuzione dell'azoto totale e del fosforo. L'azoto dell'Ū e quello delle basi allossuriche si comportano press'a poco come nell'esperimento I, e, propriamente, il primo diminuisce a circa 1/3 del valore primitivo, il secondo diminuisce di poco, per risalire bruscamente appena si cessa di somministrare il bromuro.

Esperimento III

Cane maschio del peso di Kg. 9,700, rinchiuso in gabbia il 7 marzo. Il 16 dello stesso mese, e di poi quotidianamente fino al 23, si somministra g. 1 di NaBr. Durante l'esperimento che dura fino al 2 aprile, si eseguono le solite determinazioni. Le cifre ottenute sono riassunte nella tabella III.

TABELLA III.

Data	Quantità cm³	N totale g	N dell'U mg.	N delle basi mg.	N purinico totale mg.	P_2O_5 g	Osservazioni
Marzo							
10-11	510	6,948	5.255	6,104	11,359	1.297	
12-13	—	—	—	—	—	—	
14-15	560	6,345	6,166	7,265	13,431	1,452	
16-17	—	—	—	—	—	—	Si somministra giornalmente g 1 di NaBr sciolto in cm³ 30 di acqua.
18-19	520	6,105	3,370	9,492	12 862	1,691	
20-21	—	—	—	—	—	—	
22-23	520	5,682	2,253	12.349	14,602	1,281	
24-25	—	—	—	—	—	—	
26-27	600	5,956	4,853	10,426	15,279	1 596	
28-29	—	—	—	—	—	—	
30-31	—	—	—	-	—	—	
Aprile							
1-2	530	6 006	4,289	6.574	10,863	1,394	

Come appare dalla tabella, l'azoto totale diminuisce leggermente; l'eliminazione del fosforo mostra delle oscillazioni le quali non si differenziano molto da quelle che possono osservarsi anche normalmente. L'andamento dell'escrezione dell'acido urico e delle basi allossuriche è lo stesso che negli esperimenti precedenti.

Esperimento IV

Cane maschio del peso Kg. 10,400. L'esperimento, condotto come gli altri già descritti, dura dal 19 aprile al 22 maggio, ed il periodo di somministrazione del bromuro va dal 25 aprile al 10 maggio.

TABELLA IV.

Data.	Quantità cm³	N totale g	N dell'Ū mg.	N delle basi mg.	N purinico totale gm.	$P^2 O^5$ g.	Osservazioni
Aprile							
19-20	580	6,496	5.747	3,248	8.995	1,653	
21-22	—	—	—	—	—	—	
23 24	510	6,287	4,902	3,595	8.497	1,488	
25-26	—	—	—		—	—	
27-28	—	—	—	—	—	—	
29-30	580	5,530	0,875	7.714	8,589	2,525	Si somministra giornalmente g. 1 di NaBr sciolto in cm³ 30 di acqua.
Maggio							
1-2	—	—	—	—	—	—	
3-4	—	—	—	—	—	—	
5-6	—	—	—	—	—	—	
7-8	—	—	—	—	—	—	
9-10	650	6,195	0,945	12,434	13 379	2,065	
11-12	-	—	—	—	—	—	
13-14	—	—	—	—	—	—	
15-16	—	—	—	—	—	—	
17-18	—	—	—	—	—	—	
19-20	—	—	—	—	—	—	
21-22	470	6,029	1,241	5,651	6,892	1,692	

L'esame della tabella IV mostra che l'eliminazione dello azoto totale, per effetto del bromuro, è variata pochissimo, che l'anidride fosforica, invece, è considerevolmente aumentata. Anche qui le cifre dell'azoto urico e dell'azoto delle basi subiscono le variazioni caratteristiche.

* * *

Dai su riferiti esperimenti si possono trarre le seguenti conclusioni :

1) In seguito alla somministrazione di bromuro di sodio (nel cane) l'eliminazione dell'azoto totale delle urine non varia sempre

nello stesso senso, potendo alcune volte aumentare sensibilmente, altre volte diminuire, altre volte, da ultimo, restare invariata. Altrettanto può dirsi della eliminazione del fosforo.

2) La escrezione dei corpi purinici (endogeni) si modifica in modo caratteristico per l'azione del NaBr, e, propriamente, l'eliminazione dell'acido urico diminuisce di molto, per rimanere bassa finchè dura la somministrazione del farmaco, mentre l'eliminazione delle basi allossuriche aumenta notevolmente. La cifra dell'azoto purinico totale, però, può dirsi che sia sensibilmente costante.

In quanto alla prima conclusione, i miei esperimenti dimostrano che, al contrario di quanto è stato messo in evidenza per i preparati jodici da DUCHESNE (1), FIORI (2), PAGLIARI e REM-PICCI (3), HENRIJEAN e CORIN (4), DEDIN (5) e, recentemente, da CHISTONI (6), il bromuro ha scarsa influenza sul ricambio dell'albumina e del fosforo.

Di gran lunga più importante è il fatto espresso nella seconda conclusione, che, cioè, per effetto della somministrazione di bromuro di sodio, l'acido urico diminuisce sensibilmente, mentre le basi puriniche dell'urina aumentano.

Questo risultato sperimentale prova, ancora una volta, che le modificazioni del ricambio purinico non possono sempre mettersi in rapporto con variazioni del numero dei leucociti circolanti, perchè il bromuro di sodio, come ha dimostrato CHISTONI (7), dà luogo, sebbene per breve tempo, ad una leucocitosi, e questa, secondo la teoria di HORBACZEWSKI, dovrebbe produrre, anzichè diminuzione dell'acido urico escreto, un aumento di esso.

Potrebbe, piuttosto, la diminuzione dell'eliminazione dell'acido urico ed il contemporaneo aumento delle basi allossuriche farsi dipendere da un'azione inibitoria esercitata dal Br^- jone sulla ossi-

---

(1) DUCHESNE. *Contribution à l'étude des jodiques, leur action sur la nutrition générale et leur mode d'élimination*. Thèse de Paris

(2) FIORI. *Della influenza dei preparati di jodio sulla quantità dell' urea nelle urine*. Gazzetta delle cliniche, 1879.

(3) PAGLIARI e REM-PICCI. *Osservazioni sul ricambio materiale e sulla influenza del joduro di potassio su di esso*. Policlinico, sez. Med., II. 366, 1895.

(4) HENRIJEAN F. et CORIN G. *Recherches expérimentales sur l'action physiologique et thérapeutique des jodures*. Arch. de pharmacodyn., II, 359, 1896.

(5) DEDIN G. *Sul contegno dei composti organici di jodio nell'organismo*. Arch. di farm. e terap., XIV, 97. 1908.

(6) CHISTONI, loc. cit.

(7) CHISTONI A. *Sulle modificazioni morfologische del sangue prodotte da alcuni sali alogenati*. Riforma medica, XXVII, 729-733, 1911.

dasi alla quale è deputata la trasformazione delle ossipurine in acido urico. Ciò, del resto, andrebbe d'accordo col fatto notato da BATTELLI e STERN (1) che il bromuro (di K) esercita una lieve azione deprimente sugli scambi respiratori dei tessuti.

Il fatto che l'eliminazione dell'azoto purinico totale, per effetto della somministrazione del bromuro, rimane sensibilmente costante, parlerebbe in favore della ipotesi che il catabolismo delle nucleine, per azione del Br, si arresti alla formazione delle basi allossuriche anzichè giungere al prodotto ultimo, l'acido urico. Alcune ricerche che ho tuttora in corso e che esporrò in un lavoro di prossima pubblicazione, parrebbero confermare questa interpretazione.

Résumé.

L'A. ha studiato le variazioni dell'azoto totale, dell'azoto dell' acido urico e di quello delle basi puriniche, e dell'anidride fosforica eliminati con le urine da cani ai quali era somministrato giornalmente bromuro di sodio. Dagli esperimenti eseguiti risulta che per azione del NaBr l'eliminazione dell'azoto totale e quella del fosforo non variano sempre nello stesso senso. Invece le cifre riguardanti l'azoto purinico si modificano in modo caratteristico, e, propriamente, l'eliminazione dell'acido urico diminuisce, mentre quella delle basi allossuriche aumenta notevolmente. Questo risultato interessante potrebbe essere dovuto ad una azione inibitoria esercitata dal Br^- jone sulla diastasi (xantinoossidasi) che, normalmente, ha il compito di trasformare le basi puriniche in acido urico. Alcune ricerche che saranno prossimamente pubblicate parlano in favore di questa ipotesi.

---

(1) BATTELLI F. et STERN L. *Action des sels et du glucose sur l'activité respiratoire des tissus des animaux isolés*. Arch. intern. de physiol., IV, 465-491, 1907.

Laboratoire de pathologie interne de l'Université de Louvain.
Directeur : Prof. A. Lemaire.

Contribution à l'étude de l'intoxication diaminique du chien

par le

Dr STOUFFS.

La pathogénèse du syndrôme ictérique chez le chien intoxiqué par la toluylène-diamine est encore controversée.

Une première opinion, la plus ancienne, est celle de STADELMANN (1) ; pour lui, l'ictère diaminique est hépatogène ; sa cause principale est la sécrétion par le foie d'une bile ***pléiochromique trop dense*** pour traverser les capillaires biliaires ; il fait intervenir en outre une altération fonctionnelle de la cellule hépatique produite par le poison, qui favoriserait hautement la ***résorption de la bile*** par le sang ; la pléiochromie est pour lui le résultat d'une hémolyse intense, qui livre au foie un matériel biligène et bilirubigène abondant.

JOANNOVICS (2) admet aussi l'origine pléiochromique et hépatotoxique de l'ictère diaminique. Le foie intervient en outre directement dans la genèse de l'hémolyse ; celle-ci serait due à la production par cet organe d'acides gras hémolytiques sous l'influence du toxique (3).

GILBERT et CHABROL (4) considèrent également l'ictère diaminique comme un ictère hépatogène. Ils font jouer au foie le rôle

---

(1) E. STADELMANN. *Der Icterus und seine verschiedenen Formen*. Stuttgart (Enke) 1891.

(2) JOANNOVICS. *Recherches expérimentales sur la pathogénie de l'ictère*. Mémoires de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, 1903.

(3) JOANNOVICS et PICK. *Beitrag zur Kenntniss der Toluylen diamin-Vergiftung*. Zeitschr. für experim. Path. und Therap. 1909. B. VII.

(4) GILBERT et CHABROL. *L'intoxication expérimentale par la toluyl. diamine*. C. R. Soc. de Biologie, no 11, 17, 20, 24 t. LXX, 10.

principal dans la production de l'hémolyse et du syndrome ictérique : « Sous l'action de la substance toxique, la cellule hépatique stimulée entrerait en suractivité, l'exaltation de ses fonctions biligéniques et hémolytiques se traduirait par de la cholémie puis par de la fragilité globulaire à la faveur de laquelle la biligénie et la cholémie augmenteraient ».

Une seconde opinion est formulée par WIDAL, ABRAMI et BRULÉ (1). Ils considèrent l'ictère diaminique comme étant un ictère d'origine purement sanguine, à la production duquel le foie pourrait ne prendre aucune part.

Une troisième opinion, opinion mixte, a été émise par FIESSINGER et LYON CAEN (2). Ces auteurs considèrent l'ictère diaminique comme un ictère d'origine à la fois sanguine et hépatique : il y aurait bilirubigénie extrahépatique, c'est-à-dire que l'hémoglobine mise en liberté serait en partie transformée en bilirubine dans la circulation même ; mais de plus, sous l'action du toxique, la cellule hépatique serait altérée. Il se formerait des « communications canaliculo-interstitielles » mettant en rapport les capillaires biliaires avec les espaces lymphatiques sous-endothéliaux des capillaires sanguins ; grâce à cette lésion du foie, une partie de la bilirubine formée par la cellule hépatique aux dépens de l'hémoglobine mise en liberté passerait dans la circulation. Donc à la bilirubigénie extra-hépatique, se joindrait de la bilirubigénie para-hépatique.

Comme on le voit, les auteurs sont loin d'être d'accord sur la question de savoir, si un ictère franc et intense, tel l'ictère diaminique, peut se produire sous l'influence de l'hémolyse seule. Il y a même encore des divergences sur le point de savoir, si le foie participe ou non à la production de cet ictère.

Dans les expériences qui ont fait l'objet de ce travail, nous nous sommes efforcé de répondre aux trois questions suivantes :

1° L'hémolyse peut-elle être considérée comme le facteur efficient de l'ictère diaminique ?

2° Le foie joue-t-il éventuellement un rôle dans la genèse de cet ictère ?

3° La rate prend-elle une part active au processus et laquelle ?

Nous ne croyons pas ces questions dépourvues d'intérêt ; en

---

(1) WIDAL, ABRAMI, BRULÉ. *Pluralité d'origine des ictères hémolytiques* Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. 29 novembre 1907.

(2) N. FIESSINGER et LYON CAEN. *Du rôle de la cellule hépatique dans la détermination des ictères expérimentaux*. Journ. de phys. et de path. générale. Tome XII, n° 6. Novembre 1910.

effet, c'est par l'expérimentation seulement que nous arriverons à jeter un peu de lumière sur la genèse des ictères dits hémolytiques, dont il existe des types analogues, aujourd'hui bien étudiés cliniquement chez l'homme.

CHAPITRE I.

L'hémolyse peut-elle être considérée comme le facteur efficient de l'ictère diaminique ?

Il est un fait connu de tous ceux qui ont eu l'occasion de procéder à des expériences quelque peu fréquentes d'intoxication diaminique du chien, que l'administration d'une dose modérée de poison, laisse échapper un certain nombre d'animaux au syndrôme ictérique.

L'injection sous-cutanée d'une dose de 10 centigrammes par kilo de toluylène-diamine, est presque constamment suivie d'ictère chez le chien. Seul un nombre restreint de sujets ne présentent aucun ictère cliniquement appréciable.

Cette inconstance de l'ictère nous a engagé à étudier systématiquement l'hémolyse chez des animaux intoxiqués par une dose moyenne de toluylène-diamine, pour voir s'il existait ou non une différence entre les chiens qui présentent le syndrôme ictérique et ceux qui y échappent.

Nos expériences ont été instituées avec un seul et même produit. Nous avons constamment fait usage de la même dose de toxique, soit dix centigrammes par kilo d'animal. Nous avons choisi cette dose dès le début de nos expériences, les résultats nous ayant démontré qu'elle donne au chien une survie suffisante pour pouvoir poursuivre l'observation pendant un temps qui ne soit pas trop court. Cette manière uniforme de procéder nous permettra en outre, de comparer entre eux les résultats que nous avons obtenus au cours d'expériences diverses ; chose qui eût été singulièrement difficile si nous avions fait varier la dose de toxique.

Le mode d'administration que nous avons constamment employé, a été la voie sous-cutanée. Cette manière d'opérer nous a paru présenter plus de garanties, quant à la constance des résultats, que l'administration per os, des quantités indéterminées de produit risquant de ne pas être ingérées ou d'échapper à la résorption.

Vu l'insolubilité presque complète dans l'eau froide de la toluylène-diamine basique, ce qui compliquait singulièrement le problème de l'injection sous-cutanée, nous avons employé le chlorhydrate de toluylène-diamine, lequel est très soluble dans l'eau. Ce sel est légèrement acide, son injection sous-cutanée paraît assez douloureuse, mais ne semble pas donner lieu à de la nécrose des tissus.

Nous n'avons pas observé d'abcédation après plus de cinquante injections de quantités variant de quarante centigrammes à un gramme cinquante de chlorhydrate de toluylène-diamine dissous dans vingt à cinquante grammes d'eau physiologique.

Nos analyses hématologiques ont été pratiquées immédiatement avant l'injection de toluylène-diamine et poursuivies de vingt-quatre en vingt-quatre heures. Nous nous sommes servi pour la numération des hématies du numérateur de BÜRKER et pour le dosage de l'hémoglobine, de l'hémomètre d'AUTENRIETH.

Nous avons fréquemment pratiqué l'examen cytologique du sang de nos animaux après fixation et coloration par les réactifs d'EHRLICH, de LEISHMANN ou de JENNER.

Dans le tableau suivant (Tableau I), nous avons résumé les résultats des analyses hématologiques pratiquées chez neuf chiens neufs, intoxiqués suivant la méthode que nous venons d'exposer.

TABLEAU I.

Expériences I à IX.

Intoxication du chien neuf par la toluylène-diamine.

(0.10 p. mille).

No d'ordre	Durée de l'intoxication en heures	Hématies	Taux hémométrique	Remarques
I.	0	7.082.000	86	Injection de toluylène-diamine (0.10 p. mille).
	24	7.840.000	90	Ictère débutant - urine très ictérique.
	48	6.979.000	85	Ictère intense. Urine excessivement foncée.
	72	5.693.000	70	
	96	4.580.000	56	
	—	—	—	L'animal meurt après six jours d'intoxication en plein ictère cholurique et pigmentaire.
				Autopsie.
				Ictère très intense de tous les organes. Bile *verte* très foncée, peu muqueuse. L'urine très foncée, ne contient pas de sang.

N° d'ordre	Durée de l'intoxication en heures	Hématies	Taux hémométrique	Remarques
II.	0	6.215.000	77	Injection de toluylène-diamine (0.10 p. mille).
	24	6.162.000	70	Ictère douteux. Urine légèrement ictérique.
	48	5.100.000	54	Ictère peu intense.
	72	3.020.000	35	Ictère très intense.
	96	—	—	L'animal est trouvé mort
				Autopsie.
				Ictère manifeste de tous les organes. Bile *verte*, foncée, peu muqueuse. L'urine très ictérique ne contient pas de sang.
III.	0	6.210.000	82	Injection de toluylène-diamine (0.10 p. mille).
	24	5.503.000	70	Pas d'ictère aux conjonctives. Réaction de Gmelin négative.
	48	4.789.000	67	Idem.
	72	3.912.090	58	Idem.
	96	3.400.000	46	Idem.
	—	-	—	L'animal succombe après 9 jours d'intoxication, sans avoir présenté d'ictère.
				Autopsie.
				Absence d'ictère dans les tissus. Anémie marquée. Bile *jaune* très colorée, pas muqueuse, fluide. L'urine ne donne pas la réaction de Gmelin et ne contient pas de sang.
IV.	0	6.423.000	75	Injection de toluylène-diamine (0.10 p. mille).
	24	7.600.000	78	Ictère débutant aux conjonctives. Urines ictériques.
	48	6.571.000	77	Ictère beaucoup plus marqué et généralisé.
	72	5.840.000	70	Ictère très considérable.
	96	4.683.000	64	Idem.
	5 jours	—	—	L'animal succombe.
				Autopsie.
				Ictère très marqué de tous les organes. Bile *verte* foncée, peu filante, légèrement épaissie. L'urine très ictérique, ne contient pas de sang.

N° d'ordre	Durée de l'intoxication en heures	Hématies	Taux hémométrique	Remarques
V.	o	6.531.000	78	Injection de toluylène-diamine (o 10 p. mille).
	24	5.928.000	75	Pas trace d'ictère aux conjonctives. Urine normale.
	48	5.180.000	63	Idem
	72	4.075.000	55	Idem.
	96	3.253.000	46	Idem.
	-	—	—	L'animal succombe après dix jours d'intoxication sans avoir présenté d'ictère. **Autopsie** Pas d'ictère décelable des organes. Bile *jaune* foncée, pas muqueuse, fluide. L'urine normale ne contient ni sang ni bilirubine
VI.	o	5.445.000	65	Injection de toluylène-diamine (o 10 p. mille)
	24	6.335.000	67	Ictère assez marqué aux conjonctives. Urines franchement ictériques.
	48	5.395.000	64	Ictère des plus considérables.
	72	4.720.000	58	Idem.
	96	3.400.000	49	Idem.
	5 jours	3.341.000	42	L'animal succombe peu de temps après la numération. **Autopsie** Ictère très intense de tous les organes. Bile *verte*, noirâtre, un peu filante, un peu épaissie. L'urine très foncée ne renferme pas de sang.
VII.	o	6.950.000	74	Injection de toluylène diamine (o.10 p. mille)
	24	7.872.000	82	Ictère débutant aux conjonctives. Urines franchement ictériques.
	48	7.140.000	80	Ictère très intense.
	72	5.430.000	71	Idem
	96	5.000.000	62	Idem.
	—	—	—	L'animal succombe très ictérique au 7e jour. **Autopsie.** Ictère marqué de tous les organes. Bile *verte*, très foncée, un peu épaissie, pas visqueuse. L'urine très ictérique, ne contient pas de sang.

Nº d'ordre	Durée de l'intoxication en heures	Hématies	Taux hémométrique	Remarques
VIII.	0	7.100.000	82	Injection de toluylène-diamine (0.10 p. mille).
	24	6.697.000	77	Pas d'ictère aux conjonctives. Urine normale.
	48	6.080.000	68	Idem
	72	5.140.000	60	Idem.
	96	4.506.000	52	Idem.
	—	—	—	L'animal *survit*. Il n'a jamais présenté d'ictère décelable aux conjonctives La réaction de Gmelin fut constamment négative.
IX.	0	6.910.600	71	Injection de toluylène-diamine (0.10 p. mille).
	24	7.341.000	80	Ictère débutant aux conjonctives.
	48	5.620.000	62	Ictère intense des téguments. Urine très foncée.
	72	4.783.000	53	Idem.
	—	—	—	L'animal succombe au 6e jour d'intoxication.
				Autopsie.
				Ictère très marqué de tous les organes.
				Bile *verte*, très foncée, peu filante.
				L'urine très ictérique, ne renferme pas de sang.

Analysons maintenant les résultats obtenus chez les animaux mentionnés dans ce tableau I.

Un premier fait résulte de ces expériences : chez tous nos chiens indistinctement l'hémolyse a été considérable, mais elle ne débuta pas chez tous de la même façon.

Quatre animaux présentent une hémolyse appréciable dans le sang après vingt-quatre heures d'intoxication. C'est le cas des chiens relatés sous les numéros II, III, V et VIII. Cette hémolyse aboutit finalement à une perte moyenne de 2,500,000 globules rouges en trois jours. Les cinq autres animaux renseignés sous les numéros I, IV, VI, VII, et IX, réagissent d'abord par une polyglobulie et une augmentation du taux de leur hémoglobine, qui cessent ordinairement le surlendemain de leur intoxication. Cette polyglobulie était intéressante à signaler, parce qu'elle a été constatée encore dans d'autres

expériences, entre autres par LEMAIRE (1) dans l'intoxication diphtérique du chien.

Sur les neuf chiens que comprend cette série d'expériences, trois d'entre eux les nos III, V et VIII, soit 33 %, ont échappé à l'ictère. Nous entendons par là, non seulement l'absence de pigmentation des téguments, mais aussi l'absence de matière colorante de la bile dans les urines : l'hémolyse chez eux a été considérable, la chute de leur courbe hémolytique a même été plus brusque que celle des six autres chiens, leur perte en globules et la diminution du taux de leur hémoglobine, ont été plus considérables, après trois jours, que celles des animaux ictériques.

En effet, la perte moyenne des trois chiens non ictériques fut après trois jours de 2.250.000 globules environ, à opposer au chiffre de 1.600.000 qui représente le déficit globulaire moyen des six chiens ictériques.

Un autre fait est intéressant à noter. Chez les trois chiens qui ont échappé à l'ictère, l'hyperglobulie initiale ne s'est pas montrée. Cette réaction polyglobulique jointe à l'élévation initiale du taux de l'hémoglobine, nous a semblé exister principalement chez les animaux auxquels l'injection de toluylène provoquait un ictère particulièrement prononcé.

L'autopsie des animaux qui succombent à l'intoxication diaminique sans ictère, ne diffère pas d'une façon bien marquée, à l'ictère près, de celle des chiens, qui meurent avec ce syndrôme. Leur bile est un peu moins visqueuse, et dans chaque cas, nous avons été frappé de sa couleur jaune. Tous les animaux qui succombent avec ictère, ont au contraire une bile verte.

Il en est de même de l'examen histologique du foie. Chez tous ces animaux, l'altération apparente du parenchyme hépatique, se borne à une dégénérescence graisseuse modérée du centre du lobule, dont la disposition radiaire est légèrement troublée. Dans aucun cas, nous n'avons constaté de nécroses cellulaires ou d'angiocholite. Chez les animaux qui succombent avec un ictère intense nous avons souvent constaté une injection, parfois très marquée, des capillaires biliaires intralobulaires par la bile. Ce phénomène est variable dans son intensité et inconstant. Chez tous nos chiens la rate est très augmentée de volume, très congestionnée, boueuse et surchargée de pigments hémosidériques.

---

(1) A. LEMAIRE. *Sur la pathogénèse de l'ictère diphtérique du chien.* Bulletin de l'Académie royale de Médecine de Belgique. Séance du 31 décembre 1910.

L'examen cytologique du sang de ces neuf animaux ne nous a pas montré de différences bien appréciables, que l'intoxication s'accompagne ou non d'ictère. Chez tous, nous avons constaté la présence d'hématies déformées, de normablastes, assez rares il est vrai, et l'augmentation parfois énorme du nombre de globules blancs, notamment, des granulocytes neutrophiles. Mais nous n'avons pas eu l'occasion d'observer la proportion exagérée d'éosinophiles signalée par JOANNOVICS (l. c.).

Un fait principal, découle de ces expériences : l'intoxication diaminique du chien ne s'accompagne pas toujours d'ictère, mais provoque toujours de l'hémolyse. Certes il serait inexact de prendre comme pourcentage moyen des animaux qui échappent à ce syndrôme, le chiffre de 30 $^0/_0$ que nous avons obtenu en considérant uniquement les neuf animaux dont nous venons de parler, il est beaucoup trop élevé.

Nous pouvons ajouter à ces neuf animaux, douze autres chiens que nous avons injectés avec la même dose de toluylène, et que nous avons sacrifiés, après trois ou quatre jours d'intoxication, dans des buts différents ; ils seront mentionnés au cours de ce mémoire.

Nous n'avons pas fait figurer ces animaux dans le tableau I, d'une part, parce que nous n'avons pas aussi régulièrement recherché leur hémolyse, de vingt-quatre en vingt-quatre heures, d'autre part, parce que leur mise à mort à un moment donné, ne les avait pas abandonnés à leur évolution naturelle. Nos numérations nous permettent cependant d'affirmer chez tous l'hémolyse.

Ces douze chiens neufs ont tous indistinctement présenté un ictère franc des conjonctives et de la peau.

Comme il n'avaient subi aucune manipulation spéciale, ni avant, ni au cours de leur intoxication, nous pouvons hardiment les faire entrer en ligne de compte avec les neuf animaux renseignés au tableau I. Cela porte à 21 le nombre de nos chiens qui ont subi une intoxication diaminique normale, et à 14 $^0/_0$, le pourcentage de ceux qui n'ont pas présenté d'ictère. Ce chiffre paraît rentrer dans des limites plus conformes à la réalité.

Les résultats de cette série d'expériences ne sont guère favorables à la thèse de la genèse purement hémolytique de l'ictère diaminique du chien. En effet, cette thèse est incompatible avec le pourcentage relativement élevé d'animaux qui échappent à l'ictère, malgré une hémolyse plus précoce et plus intense que celle des chiens qui succombent avec ce syndrôme.

On pourrait argumenter encore tant de la précocité de l'ictère diaminique que de la rapidité avec laquelle il atteint son maximum,

pour mettre sérieusement en doute le rôle principal de l'hémolyse dans la genèse de cet ictère. En procédant avec la dose de toluylène que nous avons employée, il nous est arrivé plus d'une fois de déceler la présence de la matière colorante de la bile dans les urines après douze heures ; déjà au bout de vingt-quatre heures il existe un ictère conjonctival chez la plupart des animaux ; après trente-six heures l'ictère est généralisé et atteint son maximum.

Si l'on remarque (voyez tableau I), qu'au moment où l'ictère débute, l'hémolyse est souvent encore insignifiante et qu'elle peut n'avoir fait que peu de progrès au moment où l'ictère atteint son maximum, il est difficile de faire jouer à cette hémolyse un rôle exclusif dans la genèse du syndrôme ictérique. Cette conclusion s'impose davantage encore quand à côté de ces animaux ictériques on en remarque d'autres chez qui l'hémolyse revêt un caractère beaucoup plus marqué et chez lesquels malgré cela l'ictère fait complètement défaut (Tableau I).

Un autre fait découle de cette première série d'expériences : la dose de toluylène (10 centigr. par kilo d'animal) que nous avons employée dans toutes nos expériences est presque fatalement mortelle chez le chien.

En effet, des neuf animaux mentionnés au tableau I, un seul, le chien VIII qui n'a pas présenté d'ictère, a survécu ; tous les autres sont morts après quatre à dix jours d'intoxication. Nos douze autres animaux diaminés ont été sacrifiés dans des buts différents, après trois ou quatre jours d'intoxication mais leur état général était, au moment où nous les avons mis à mort, très précaire, et rien ne nous permet de supposer qu'ils n'auraient pas succombé comme les autres, si nous les avions laissé évoluer normalement. Nous avons donc tout lieu de croire que la dose de toluylène-diamine employée pour toutes nos expériences est fatalement ou presque fatalement mortelle pour le chien.

Il est intéressant de constater que le seul de nos 21 animaux qui a survécu n'a pas présenté d'ictère, et que les deux autres chiens qui n'ont pas non plus présenté d'ictère ont eu une survie plus longue que celle des animaux ictériques (cf. Tableau I, chien III, V, VIII).

Nous aurons l'occasion de revenir plus tard encore sur la coïncidence qui existe entre l'absence ou la diminution de l'ictère et la conservation d'un état général meilleur chez les chiens diaminés.

Dans l'intoxication diaminique du chien, l'ictère est donc un phénomène inconstant malgré une hémolyse constante ; semblable inconstance de l'ictère s'observe encore dans d'autres intoxications ictérigènes où l'hémolyse semble a priori jouer un rôle primordial.

KRAUS et STERNBERG (1), qui les premiers ont produit chez les chiens un ictère à l'aide d'un sérum hémolytique, ont obtenu un nombre relativement considérable d'échecs. En effet, deux de leurs animaux sur sept n'ont pas eu d'ictère, soit près de 30 %.

Ces expériences en partie négatives, nous ont engagé à rechercher s'il y avait chez le chien injecté d'hémolysine, une relation entre l'intensité de la dissolution sanguine et l'apparition de l'ictère.

Nous avons intoxiqué de la sorte six chiens neufs à l'aide de doses variables de sérum de lapin rendu hémolytique par une vaccination au moyen de globules canins. Voici quelle était notre manière d'opérer :

Du sang de chien est défibriné puis centrifugé : le culot de centrifugation est émulsionné dans quatre fois son volume d'eau physiologique, puis centrifugé à nouveau. Nous procédons de la sorte à trois lavages successifs de nos globules vaccinants afin d'obtenir un sérum uniquement anti-globulaire et à en éliminer autant que possible les anti-sérines.

Nos six chiens ont reçu le sérum hémolytique en injection sous-cutanée. Pour juger du degré de leur hémolyse nous avons procédé au dosage de leur hémoglobine et à la numération de leurs hématies avant chaque expérience, et poursuivi ces numérations de vingt-quatre en vingt-quatre heures.

Les résultats de ces expériences sont consignés dans le tableau II.

Sur ces six animaux un seul, le chien n° XII, a présenté de l'ictère et cet ictère, ajoutons le, fut un ictère franc. Les conjonctives, la peau, les muqueuses présentaient une coloration jaune très intense, les urines très foncées donnaient une réaction de GMELIN manifeste.

Les cinq animaux restants n'ont pas présenté d'ictère cliniquement appréciable. Les conjonctives n'offraient d'autre phénomène qu'une congestion marquée des gros troncs vasculaires tranchant sur la blancheur du reste de l'organe. Les muqueuses et la peau à fortiori, ne présentaient pas de coloration ictérique, elles montraient seulement une anémie très grande. Chez aucun d'eux nous ne pûmes déceler les matières colorantes de la bile dans les urines.

---

(1) KRAUS et STERNBERG. *Über die Wirkung der Haemolysine im Organismus*. Centralbl. f. Bakteriol, 1902, XXXII.

TABLEAU II.

Expériences X à XVI.

Injections de sérum hémolytique.

N° d'ordre	Durée de l'expérience	Hématies	Taux hémométrique	Remarques
X	0	5.778.00	61	Injection de sérum hémolytique 1 cm³ p. kilo.
	24	4.130.000	47	Pas d'ictère. Urine normale.
	48	1.850.000	21	Pas d'ictère. Urine sanglante.
	72	—	—	L'animal est trouvé mort.
				Autopsie.
				Pas de trace d'ictère Tous les tissus sont infiltrés de sérosité rougeâtre Bile jaune, foncée, fluide. Urine très sanglante. Réaction de Gmelin négative.
XI	0	7.058.000	83	Injection de sérum hémolytique 1/2 cm³ par kilo.
	24	6.803.000	80	Pas d'ictère Urine normale.
	48	5.210.000	56	Idem.
	72	3.650.000	43	Idem.
	96	2.432.000	27	Idem
	5 jours	1.485.000	21	Animal mourant, hématurie legère.
				Autopsie.
				Pas de trace d'ictère. Bile jaune, foncée, fluide L'urine légèrement sanglante ne donne pas la réaction de Gmelin.
XII.	0	6.650.000	72	Injection de sérum hémolytique. 1/2 cm³ par kilo.
	24	4.583.000	49	Pas d'ictère. Urine normale, diarrhée bilieuse
	48	2.542.000	31	Idem.
	72	1.418.000	20	Ictère considérable. Urines ictériques.
	96	—	—	L'animal vient de mourir.
				Autopsie.
				Ictère intense de tous les organes. Bile épaisse, verte, pas muqueuse. Urine très ictérique, ne renferme pas d'hémoglobine.

N° d'ordre	Durée de l'expérience	Hématies	Taux hémométrique	Remarques
XIII	0	7.130.000	80	Injection de sérum hémolytique 1/2 cm³ par kilo
	24	6.420 000	71	Pas d'ictère Urine normale.
	48	5.705 000	56	Idem.
	72	3.831.000	45	Idem.
	96	2.787.000	32	Idem.
	5 jours	1.764.000	28	Idem
				L'animal se remet peu à peu sans avoir jamais eu d'ictère ni d'hémoglobinurie.
	15 jours	2.324.000	32	
XIV.	0	6.951.000	80	Injection de sérum hémolytique 1/4 cm³ par kilo.
	24	5.972.000	75	Pas d'ictère. Urine normale.
	48	4.540.000	57	Idem
	72	3.397.000	42	Idem.
	96	2.528.000	35	Idem.
	5 jours	1.735.000	17	Idem.
	6 "	—	—	L'animal est trouvé mort.
				Autopsie. Pas de traces d'ictère. Bile jaune fluide, tres colorée. L'urine ne renferme ni sang, ni pigment biliaire.
XV	0	5.950.000	75	Injection de sérum hémolytique 0.10 cm³ par kilo.
	24	4.391.000	51	Pas d'ictère Urine normale
	48	3.189.000	37	Idem.
	72	2.598.000	30	Idem.
	96	2.327.000	28	Idem.
	5 jours	2.148.000	26	Idem.
				L'animal survit sans avoir jamais eu ni ictère ni hémoglobinurie. Il ne paraît pas avoir été notablement incommodé par l'intoxication.

Considérons maintenant individuellement les faits principaux mentionnés dans ce tableau.

Le premier fait qui frappe le lecteur est l'hémolyse intense qui a accompagné ces six injections de sérum spécifique. Chez tous nos animaux indistinctement la numération des hématies révèle dès le lendemain de l'injection une diminution manifeste du chiffre des érythrocytes. Cette hémolyse se poursuit en courbe rapide pour atteindre en un laps de temps variant de trois à cinq jours une anémie globulaire représentée par 2.000.000 de globules en chiffres ronds. Si nous prenons 6.500.000 comme moyenne érythrocytique de nos chiens, nous voyons que nos animaux ont perdu 70 % de leurs globules rouges.

La teneur de leur sang en hémoglobine a subi un mouvement décroissant parallèle au déficit globulaire.

Nos autopsies ne portent que sur les quatre animaux qui ont succombé à l'intoxication.

Tous présentent une splénomégalie manifeste.

Le foie du chien qui a présenté de l'ictère est augmenté de volume, congestionné, d'une coloration rouge brune. La vésicule biliaire est modérément distendue par une bile qui ne ressemble en rien au produit que l'on y trouve dans l'intoxication par la toluylènediamine ou la toxine diphtérique. La bile de ce chien présente une coloration vert noirâtre ; sa consistance est celle d'une purée, elle est composée d'une série de grumaux verts, et nous ne pourrions mieux la comparer qu'à une purée d'épinards. L'examen microscopique du foie de cet animal montre une injection remarquable des capillaires biliaires intralobulaires ; au delà les canaux sont perméables. La structure du parenchyme est peu modifiée, sa disposition radiaire peu altérée ; le centre des lobules n'est pas nécrosé ; les cellules hépatiques ont subi une dégénérescence graisseuse modérée. On trouve à l'intérieur de la cellule hépatique, mais surtout en grande quantité dans certaines cellules à grand noyau vacuolaire, qui paraissent être des cellules de KUPFFER, une accumulation considérable de pigment brun provenant de l'hémoglobine.

Le foie des trois autres animaux qui ont succombé à l'intoxication hémolytique sans présenter d'ictère ne diffère du précédent que par l'absence complète d'injection des canaux biliaires et par l'aspect de la bile. Celle-ci s'est montrée chez tous trois plus riche en pigment que chez le chien normal, mais sans présenter l'épaississement puréiforme que nous avons noté chez l'animal ictérique. Sa consistance n'était guère augmentée, elle ne renfermait pas de proportion sensiblement exagérée de mucus.

Dans les expériences que nous venons de mentionner cinq chiens sur six, soit plus de 80 % échappent à l'ictère malgré une hémolyse

identique chez tous. Le grand pourcentage d'échecs ictériques, que nous avons observé tient peut-être au grand soin que nous avons mis à laver les globules canins qui devaient servir à la préparation du sérum hémolytique. Sans vouloir nier que l'hémolysine elle-même puisse exercer indépendamment de son pouvoir hémolytique une action irritante sur le foie comme le prétendent FIESSINGER et LYON CAEN[1], nous nous demandons si les antisérines que l'on produit en lavant insuffisamment les globules n'auraient pas la plus grande part dans l'influence nocive sur le parenchyme hépatique. On concevrait dès lors aisément, qu'en opérant avec un produit très pur comme celui que nous avons employé, on réduise au minimum ce facteur toxique extrahémolytique et partant que nous avons observé un tel pourcentage d'échecs ictériques. Le temps nous a manqué pour faire des recherches spéciales de ce côté ; nous nous proposons de les poursuivre ultérieurement.

Les expériences que nous avons effectuées à l'aide d'un sérum hémolytique nous montrent combien il faut être réservé dans l'interprétation d'un ictère comme ictère hémolytique pur. Elles concordent parfaitement avec celles que nous avons réalisées chez nos chiens diaminés. Dans ces deux séries de recherches, l'hémolyse est un phénomène constant chez tous nos animaux contrairement à l'ictère, il nous paraît dès lors impossible d'établir chez les chiens ictériques une relation exclusive de cause à effet entre l'hémolyse et l'ictère.

CHAPITRE II.

Du rôle du foie dans la genèse de l'ictère diaminique.

Les expériences qui ont été instituées jusqu'à présent sur l'intoxication diaminique, ne sont jamais parvenues à éliminer d'une façon absolue, l'influence du foie comme facteur ictérigène. La conception de WIDAL, ABRAMI et BRULÉ de l'ictère diaminique comme ictère hémolytique pur, résiste difficilement à ce fait que, au cours de l'ictère diaminique, on trouve, dans un grand nombre de cas, une injection notable des capillaires biliaires. Il suffit de jeter un coup d'œil sur une coupe du foie d'un chien intoxiqué par le toluylène pour se convaincre de la chose. L'examen de cette prépa-

(1) FIESSINGER N. *Histogénèse des processus de cirrhose hépatique* Thèse p. doct. en médecine. Nov. 1908, Paris. N. FIESSINGER et LYON CAEN. (Loc. cit.).

ration montre que dans l'ictère diaminique il y a en réalité une stase biliaire intralobulaire. L'injection des capillaires biliaires n'est cependant pas un phénomène absolument constant mais nous semble à lui seul la preuve matérielle de la rétention de la bile dans le foie.

La participation du foie à la genèse de l'ictère diaminique nous paraît démontrée encore par les modifications que subit la bile au cours de cette intoxication. Chez les animaux sacrifiés après 6-12 heures d'intoxication, la bile est franchement pléiochromique, après 24 heures d'intoxication on trouve dans la vésicule un produit fluide et peu pigmenté que nous croyons pouvoir considérer avec STADELMANN (loc. cit.) moins comme de la bile que comme constitué uniquement par de la sécrétion de la muqueuse tapissant les voies biliaires vaguement teintée de colorants biliaires. Après 48 heures d'intoxication, la bile revêt de nouveau son aspect pléiochromique et n'est pas sans présenter une certaine analogie avec celle que LEMAIRE (loc. cit.) a décrite dans l'ictère diphtérique du chien.

Quand on compare le contenu de la vésicule biliaire de chiens morts d'ictère diaminique avec celui de mêmes animaux morts d'intoxication diphtérique avec ce syndrôme, on est frappé d'une certaine ressemblance entre les deux biles. Dans les deux cas, la bile est haute en couleur, épaissie, toutes deux sont visqueuses. Disons toutefois, que la bile diaminique est beaucoup plus visqueuse que la bile normale, mais l'est infiniment moins que la bile diphtérique. Dans la bile diaminique, il y a incontestablement une sécrétion exagérée de mucus par les voies biliaires. Toutefois cette hypersécrétion muqueuse ne provient pas d'une angiocholite histologiquement appréciable, nous sommes d'accord sur ce point avec tous les auteurs.

Les expériences de LEMAIRE (loc. cit.) ont montré que l'inoculation à des chiens neufs de bile d'animaux morts de diphtérie avec ictère, donne lieu à la formation d'anticorps, qui mettent ces animaux à l'abri de l'ictère diphtérique et prolonge notablement leur survie. Nous nous sommes demandé, si en opérant de la même façon, nous ne parviendrions pas à supprimer le syndrôme ictérique chez nos chiens diaminés. Nous pouvions supposer en effet que l'intoxication diaminique donnait peut-être lieu à l'élimination par la bile, d'une substance toxique qui, sans provoquer d'angiocholite véritable, déterminait peut-être une sécrétion muqueuse plus grande, et partant, une bile plus difficilement mobilisable.

Deux expériences entreprises dans ce but ont été complètement négatives. Nous ferons rapidement ici l'exposé de l'une d'elles.

Expérience XVI.

Un chien neuf de 4,600 Kilos, reçoit respectivement le 1r, le 3e, le 7e jour de l'expérience, 8, 10 et 6 centimètres cubes de bile diaminique : soit en sept jours la somme totale de 24 centimètres cubes de bile. Ces inoculations sont faites dans le péritoine. A part une certaine excitation suivie de vomissements et d'abattement très passagers, également constatés par LEMAIRE, elles sont bien supportées.

Dix jours après la dernière injection, l'animal paraît en bonne santé, quoiqu'il ait maigri d'environ cent grammes. Il reçoit une injection sous-cutanée de la dose habituelle de toluylène-diamine. Le lendemain, l'ictère est marqué et va en s'accentuant jusqu'à atteindre bientôt les degrés les plus foncés que nous ayons observés chez nos animaux neufs.

La courbe hématologique de ce chien, étudiée de vingt quatre en vingt quatre heures, est sensiblement la même que celle que nous avons rencontrée chez nos animaux neufs, comme le montrent les chiffres que nous donnons ci-dessous :

Durée de l'intoxication diaminique	Hématies	Taux hémométrique	Remarques
0 heures	5.940.000	77	
24 »	6.530.000	77	Ictère assez prononcé.
48 »	5.550.000	70	Ictère très considérable.
3 jours	3.320.000	49	
4 jours	2.220.000	35	
5 jours			Mort. Ictère intense.

Ces deux essais de vaccination par l'administration intrapéritonéale de bile diaminique, nous ont laissé l'impression que, loin de diminuer l'ictère chez nos animaux, ils le rendaient plus précoce, plus intense, en même temps que l'intoxication diaminique atteignait plus profondément l'état général. Ce double échec nous a fait abandonner les recherches ultérieures dans cette direction.

Il fallait s'attendre à ce résultat, la pathogénèse de l'ictère diaminique n'a rien de commun avec celle de l'ictère diphtérique du chien ; dans ce dernier cas, l'ictère est la conséquence de l'élimination par la bile d'un facteur toxique qui irrite fortement les voies biliaires, et l'hémolyse n'y semble jouer qu'un rôle accessoire. L'ictère diaminique nous semble être un phénomène plus complexe.

Nous nous sommes demandé encore si nous ne parviendrions pas à isoler le facteur hépatotoxique éventuel de l'ictère diaminique en vaccinant les chiens neufs avec de la pulpe de foie recueillie au cours d'une intoxication semblable.

Ces expériences pratiquées sur quatre chiens ont été complètement négatives, nous jugeons inutile d'en faire l'exposé pour ne pas allonger inutilement ce travail. Disons toutefois que la technique que nous avons employée pour faire ces vaccinations fut identique à celle, que nous exposerons plus loin, concernant nos vaccinations au moyen de pulpe splénique.

Nous avons recherché à mettre en évidence l'origine hépatogène éventuelle de l'ictère diaminique en étudiant la manière dont se comporte le fonctionnement de la cellule hépatique au cours de cette intoxication.

Pour étudier ce fonctionnement, nous avons utilisé la propriété que possède le foie d'éliminer par les voies biliaires la plus grande partie du carmin d'indigo introduit dans la circulation veineuse. Cette propriété est utilisée en histologie pour l'étude des fines ramifications de ces canaux.

Il nous a paru intéressant de rechercher, si cette propriété normale du foie, peu étudiée jusqu'à présent en pathologie hépatique, ne se modifierait pas parallèlement au développement de l'ictère chez nos chiens. En effet, dans l'hypothèse d'un ictère hémolytique pur extra-hépatique, nous ne voyons pas à priori en quoi cette fonction pourrait se modifier. Au contraire, si le foie prend une part active à la genèse de l'ictère diaminique, nous pouvions espérer que cette participation s'accompagnerait d'un trouble fonctionnel correspondant du pouvoir électif que possède la cellule hépatique vis-à-vis du bleu indigo. Ce pouvoir est certainement électif car la bile contient beaucoup plus de bleu que toutes les autres humeurs de l'organisme. Le sérum sanguin entre autre au moment où l'animal est sacrifié, ne présente qu'une coloration bleue très pâle ; la cellule biliaire concentre donc électivement le produit coloré.

Nous avons procédé à cette épreuve de perméabilité chez six chiens neufs qui avaient reçu respectivement six, douze, dix-huit, vingt-quatre, quarante-huit et septante heures avant les injections de carmin d'indigo, la dose habituelle de toluylène-diamine (0.10 p. mille).

Voici notre manière d'opérer. L'animal étant lié sur la table d'opération, nous lui injectons dans une veine jugulaire quatre doses de 12 cm³ environ par kilo d'animal, d'une solution aqueuse saturée de carmin l'indigo. Ces injections sont espacées de vingt-cinq minutes ; une demi-heure après la dernière injection l'animal est sacrifié et nous procédons à son autopsie.

Pour juger de la plus ou moins grande teneur de la bile en bleu, nous avons laissé tomber des gouttes de ce liquide sur du papier buvard. Les taches qu'elle y laissait nous permettaient de juger facilement de l'intensité de la coloration, et nous ont facilité la comparaison des résultats obtenus chez nos différents animaux intoxiqués et chez les chiens témoins. Ajoutons que ces taches s'altèrent à la longue mais ont conservé leur teinte suffisamment longtemps pour que nous ayons pu les comparer entre elles pendant toute la durée de ces expériences.

Les résultats de ces expériences sont mentionnés dans le tableau suivant :

TABLEAU III.

Expériences XVII à XXIII.

Perméabilité pour l'indigo carmin du foie du chien à différentes périodes de l'intoxication diaminique.

N° d'ordre	Durée de l'intoxication diaminique en heures	Détail de l'expérience	Résultats
XVII	0	Chien témoin.	La bile contient énormément de bleu. Elle paraît épaissie par sa surcharge en carmin d'indigo.
XVIII	6	L'animal paraît bien portant au moment des injections.	La bile est bleu foncé mais contient beaucoup moins de bleu que celle du chien témoin.
XIX	12	L'animal ne présente aucun ictère décelable aux conjonctives ou dans les urines au moment des injections.	La bile est nettement bleue mais sa teinte est beaucoup moins foncée que celle de la bile du chien précédent ou du chien témoin.
XX	18	L'animal ne présente aucun ictère décelable aux conjonctives ou dans les urines au moment de l'injection.	La bile renferme des traces de bleu presque inappréciables. Elle est fluide, légèrement verdâtre.
XXI	24	L'animal présente un ictère débutant aux conjonctives au moment des injections.	La bile ne renferme pas trace de bleu. Elle est très fluide, paraît très diluée, ne semble contenir que des traces de pigments biliaires.

N° d'ordre	Durée de l'intoxication diaminique en heures	Detail de l'expérience	Résultats
XXII	48	L'animal présente un ictère intense des conjonctives et de la peau, urines très ictériques.	La bile ne renferme pas trace de bleu, elle est dense, pléiochromique.
XXIII	72	L'animal présente un ictère intense des conjonctives et de la peau, urines très foncées.	La bile ne renferme pas trace de bleu elle est très dense, très pléiochromique, un peu hypermuqueuse.

La conclusion immédiate qui se dégage de ces expériences est que la perméabilité du foie pour le carmin d'indigo évolue en raison inverse des progrès de l'intoxication diaminique. Quand l'ictère a déjà paru aux conjonctives cette perméabilité a disparu, la bile ne présente plus aucune coloration suspecte et le foie tranche par sa coloration brune sur la teinte bleue vive de tous les organes abdominaux.

Si nous considérons maintenant la perméabilité dans un laps de temps variant de six à dix-huit heures d'intoxication, nous voyons que dès six heures écoulées, la perméabilité est déjà réduite ; la bile contient encore une quantité très notable de colorant, le parenchyme hépatique est bleu sans aucun doute, mais la bile est beaucoup moins chargée de carmin d'indigo, le parenchyme hépatique est beaucoup moins bleu que chez les chiens neufs témoins. A mesure que l'intoxication progresse, soit après douze et dix-huit heures, la coloration bleue du foie diminue progressivement, de même que la teinte bleue correspondante de la bile et l'injection décelable au microscope des capillaires biliaires par le bleu d'indigo.

La rétention de la bile dans les capillaires biliaires est-elle la cause immédiate de cette imperméabilité ?

Nous ne le croyons pas.

En effet, si nous considérons d'une part que la perméabilité du foie pour le bleu diminue déjà après six heures d'intoxication et se supprime complètement alors que l'ictère apparaît seulement aux conjonctives, dès la vingt-quatrième heure, et, d'autre part, si nous notons l'absence complète d'injection des canaux biliaires à ces diverses périodes prévues de l'intoxication, tout au moins après 6-12-18 et 24 heures, il nous paraît impossible d'admettre que ce soit l'obstruction mécanique des capillaires biliaires qui s'oppose à

ce moment à ce que la cellule hépatique n'élimine normalement avec la bile le bleu qu'elle aurait puisé dans la circulation.

C'est en vain que nous avons recherché une injection des capillaires biliaires par la bile après six, douze ou dix-huit heures d'intoxication diaminique. L'obstacle mécanique à l'élimination du bleu n'existe donc pas à ces moments. L'injection des capillaires biliaires par la bile peut débuter déjà après 48 heures, d'ordinaire elle se produit plus tardivement quand l'ictère a depuis longtemps atteint son maximum. A ce moment nous ne doutons pas que les fines voies biliaires ne soient obstruées et que l'imperméabilité qui existe certainement à cette époque ne puisse être secondée par l'obturation mécanique des conduits. Mais durant les premières périodes de l'ictère diaminique cette interprétation de l'imperméabilité par l'obturation des conduits nous paraît inacceptable.

Or, comme nous l'avons dit plus haut, l'élimination par le foie normal de l'indigo carmin est une fonction élective ; la glande puise au sein de la circulation la matière colorante qu'elle concentre dans ses voies d'excrétion. Or, ce pouvoir d'élimination étant très altéré chez le foie diaminé à un moment où sans aucun doute les voies d'excrétion sont encore libres, nous pouvons en conclure que, dans l'intoxication diaminique, la fonction hépatique vis-à-vis du carmin d'indigo est troublée : si le foie diaminé ne l'élimine pas, c'est qu'en réalité il perd progressivement au cours de l'intoxication, son pouvoir d'élection et de concentration de cette matière colorante.

Au cours de l'intoxication diaminique, la cellule hépatique présente donc chez le chien un trouble fonctionnel indiscutable et ce trouble marche parallèlement avec les progrès de l'intoxication. Nous sommes très tenté d'admettre que si la cellule hépatique est devenue alors incapable d'excréter l'indigo-carmin par les voies biliaires, elle a perdu de même, partiellement du moins, le pouvoir d'éliminer dans cette direction la bile qu'elle a formée dans son sein. En d'autres termes, l'ictère diaminique nous paraît être un ictère par parapédèse dans le sens de MINKOWSKI : en conséquence d'un trouble fonctionnel, la cellule hépatique éliminerait anormalement de la bile vers les lymphatiques et vers le sang au lieu de la déverser exclusivement vers les voies d'excrétion normales.

Cette parapédèse nous paraît être à son maximum vers la 24e heure de l'intoxication. A ce moment, alors que les voies biliaires sont encore parfaitement perméables, la vésicule des chiens ne renferme plus qu'une bile fluide très peu colorée, que nous sommes tenté de considérer avec STADELMANN comme formée par la sécrétion plus ou moins muqueuse des canaux biliaires colorée par des traces seulement de bile.

Plus tard, après 48 heures d'intoxication et plus, l'aspect du contenu de la vésicule est tout différent, c'est de la bile concentrée et pléiochromique.

A ce moment une partie très notable de la bile sécrétée s'élimine donc normalement, c'est elle qui injecte les capillaires biliaires. Lorsque après 72 ou 96 heures d'intoxication ceux-ci sont injectés de bile, la parapédèse n'intervient plus à elle seule dans la genèse de l'ictère ; il s'y ajoute alors un facteur de stase mécanique dû à l'obturation des capillaires par la bile.

Certes, nous ne voulons pas nier toute part d'influence à l'hémolyse dans la genèse du syndrôme ictérique. Il ne nous paraît pas douteux que cette hémolyse, en livrant au foie un matériel biligène plus abondant, ne rompe chez cet organe l'équilibre qui existe dans toute glande entre la sécrétion et l'excrétion, et, de ce chef, mette le foie dans l'impossibilité de se débarasser de la masse de bile qu'il a fabriquée et qu'il ne parvient pas à éliminer. Nous ne pensons pas cependant qu'un foie normal dont l'intégrité fonctionnelle est conservée, ne puisse faire face à des exigences sécrétoires et excrétoires momentanément très exagérées. En effet, n'avons nous pas vu déjà le foie dans un petit nombre d'intoxications diaminiques et dans un nombre beaucoup plus grand d'intoxications sériques, arriver à équilibrer ses fonctions malgré une hémolyse extrêmement marquée. Il paraît donc vraisemblable à priori que pour que le foie soit mis sous ce rapport en insuffisance fonctionnelle, il faut qu'il ait subi un certain degré d'altération.

L'hémolyse et la pléiochromie qu'elle détermine constitue un moment ictérigène favorisant qui renforce l'intensité d'un ictère. Il est même vraisemblable qu'un foie médiocrement altéré, qui peut faire face encore à l'excrétion d'une biligénie normale donne naissance à un ictère quand l'hémolyse lui apporte tout d'un coup un matériel biligènique en excès à l'élimination normale duquel il est incapable de suffire.

En résumé, le trouble de l'élimination de l'indigo carmin par la cellule hépatique à un moment où les canaux biliaires sont encore perméables, plaide en faveur de la thèse de l'ictère diaminique, ictère par parapédèse et jette une lumière nouvelle sur sa nature hépatogène.

CHAPITRE III.

Du rôle de la rate dans l'intoxication diaminique.

Les expériences de BANTI (1) et de JOANNOVICS (loc. cit.) ayant montré que l'extirpation de la rate met les animaux intoxiqués par une dose moyenne de toluylène-diamine à l'abri de l'ictère et augmente considérablement leur résistance générale envers l'intoxication diaminique, nous avons cherché à sonder davantage le mécanisme de cette influence protectrice de l'extirpation splénique.

BANTI supposait que les poisons sanguins agissent beaucoup moins chez les chiens splénectomisés, parce que l'hémolyse sous l'influence de ces facteurs se fait dans la rate, d'où il résulte naturellement que la splénectomie rend plus difficile et plus faible la destruction globulaire et partant diminue l'ictère.

Cette influence protectrice de l'extirpation splénique constatée par BANTI et JOANNOVICS ayant été controuvée par PUGLIESE et LUZZATTI (2) nous avions à élucider d'abord le point de savoir si vraiment la splénectomie exerce une influence sur l'intoxication diaminique et à déterminer ensuite le mécanisme de cette influence éventuelle.

Nous avons dératé deux chiens, puis nous les avons soumis à l'intoxication diaminique respectivement vingt-cinq et quarante-cinq jours après l'intervention.

A ce moment les deux animaux étaient complètement remis du traumatisme qu'ils avaient subi. Leur intoxication diaminique a été pratiquée à la dose de 0,10 gr. par kilo, comme chez tous nos animaux. Nous avons complété ces expériences en pratiquant de vingt-quatre en vingt-quatre heures l'analyse de leur sang.

---

(1) BANTI. *Splénomegalia et itterizia.* Gazette degli ospedali e delle cliniche. 1895. XVI.

(2) PUGLIESE et LUZZATTI. *Contribution à la physiologie de la rate.* Arch. Ital. de Biologie. 1900. XXXIII.

Le détail de ces expériences est mentionné dans le tableau suivant.

TABLEAU IV.

Expériences XXIV et XXV.

Intoxication diaminique du chien splénectomisé (0.10 °/₀).

Nº d'ordre	Durée de l'intoxication	Hématies	Taux hémométrique	Remarques
XXIV.	0 heures	6.177.000	62	Injection de toluylène-diamine (10 p mille).
	24 »	4 346 000	50	Pas d'ictère aux conjonctives, urines normales
	48 »	2 530.000	32	
	72 »	1 915 000	25	Idem.
	4 jours	2.198.000	24	Idem.
	—	—	—	Idem.
	10 jours	—	—	L'animal n'a jamais présenté d'ictère. Ses urines n'ont jamais renfermé d'hémoglobine ou de pigment biliaire; il est amaigri mais ne paraît nullement malade.
XXV.	0 heures	6 725 000	72	Injection de toluylène-diamine (0.10 p. mille).
	24 »	5 810 000	57	Pas d'ictère aux conjonctives. Urines normales
	48 »	4 259 000	42	
	72 »	2 783 000	36	Idem
	4 jours	2.615 000	35	Idem
	—	—	—	Idem.
	10 jours	—	—	L'animal n'a jamais présenté d'ictère conjonctival. Ses urines ont toujours été normales. Il est très amaigri mais survit à l'expérience.

Les résultats de ces expériences parfaitement concordants, confirment l'opinion de BANTI et de JOANNOVICS : l'extirpation de la rate supprime le pouvoir ictérigène d'une dose moyenne de toluylène-diamine, en même temps qu'elle diminue la toxicité de ce poison ; la survie de nos animaux fournit la preuve de cette dernière affirmation.

Contrairement à l'opinion de BANTI l'extirpation de la rate ne modifie en rien l'hémolyse ; chez nos deux animaux la dissolution sanguine suit une courbe descendante plus rapide encore que chez le chien neuf et atteint le taux extrêmement bas de 2,000,000 et 2,500,000 globules rouges.

Chose digne de remarque, nous n'avons pas observé ici la polyglobulie initiale que nous trouvons ordinairement chez les animaux qui succombent avec ictère, sous ce rapport les chiens dératés se comportent comme les chiens neufs intoxiqués par la toluylène, qui subissent cet empoisonnement sans présenter d'ictère.

Dans des publications postérieures aux travaux de BANTI et de JOANNOVICS, GILBERT et CHABROL (loc. cit.) ont affirmé que l'hémolyse se produit non seulement dans la rate mais aussi dans la moëlle des os. Nos deux expériences contredisent la première partie de cette affirmation. En effet, on conçoit difficilement que l'hémolyse ne diminue pas chez un animal auquel on aurait extirpé un facteur hémolytique important.

Nos expériences prouvent encore à toute évidence que, contrairement à l'opinion de BANTI, dans l'action protectrice exercée par la splénectomie sur la genèse du syndrome ictérique diaminique, ce n'est pas une diminution de l'hémolyse qui intervient.

Nous en dirons tout autant de l'influence du facteur hémolytique sur la survie de nos dératés. Si nous mettons en regard de la survie de ces deux animaux, la survie prolongée (deux cas) ou définitive (un cas) de nos chiens neufs intoxiqués par la toluylène-diamine, sans présenter d'ictère (voyez tableau I, chiens III, V et VIII) il semble en résulter que l'anémie n'intervient pas seule dans la genèse de la mort du chien diaminé, mais que l'apparition de l'ictère coïncide avec l'apparition d'éléments nocifs sur l'état général.

Nous avons poussé ces expériences plus loin, et nous nous sommes demandé si en extirpant la rate à des moments variables au cours de l'intoxication diaminique, nous obtiendrions la confirmation des résultats que nous avaient donnés ces premiers essais.

Nous avons donc injecté à des animaux la dose ictérigène habituelle de poison et procédé à la splénectomie douze ou vingt-quatre heures après l'administration du toxique. Lors de l'opération nous trouvâmes toujours la rate volumineuse et gorgée de sang ; sa pulpe était boueuse : cette congestion était déjà toute aussi marquée que celle que nous avons observée à l'autopsie d'animaux morts plus tardivement.

Le tableau V résume les particularités de ces quatre expériences.

TABLEAU V.

Expériences XXVI à XXIX.

Chiens dératés après 12 et 24 heures d'intoxication diaminique.

Nº d'ordre	Durée de l'expérience	Hématies	Taux hémométrique	Remarques
XXVI	0 heures	7.025.000	82	Injection de toluylène - diamine (0 10 p. mille).
	12 „	—	—	Splénectomie
	24 „	—	—	Pas d'ictère.
	36 „	—	—	Subictère très léger. Les conjonctives sont à peine colorées
	48 „	6.890.000	79	Ictère peu intense mais généralisé.
	3 jours	5.710.000	72	Idem.
	4 „	4.643.000	62	Idem.
	5 „	—	—	Ictère légèrement diminué
	6 „	3.562.090	51	Ictère beaucoup diminué.
	7 „	3.326.000	46	Traces d'ictère aux conjonctives
	8 „	2.878.000	40	Ictère disparu.
				L'animal survit
XXVII	0 heures	5 760 000	65	Injection de toluylène - diamine. (0 10 p. mille)
	12 „	—	—	Splénectomie.
	24 „		—	Pas d'ictère
	36 „	—	—	Léger subictère aux conjonctives
	48 „	5 176 000	59	Ictère peu intense mais généralisé
	3 jours	3.907 000	50	Idem.
	4 „	2 713.000	45	Idem
	5 „	2 624.000	37	Ictère légèrement diminué
	6 „	—	—	
	7 „	2.564 000	34	Ictère considérablement diminué.

N° d'ordre	Durée de l'expérience	Hématies	Taux hémométrique	Remarques
XXVII.	9 jours		—	Traces d'ictère aux conjonctives
	10 »	3 096 000	36	Idem
	11 »	—	—	Ictère complètement disparu.
	12 »	3.210 000	40	L'animal survit.
XXVIII.	0 heures	7.076 000	85	Injection de toluylène-diamine (0.10 p. mille).
	12 »	—		
	24 »	—	—	Splénectomie, ictère léger.
	36 »	—	—	L'ictère n'a pas augmenté.
	48 »	6.812 000	81	Ictère moyen peu intense.
	3 jours	5.216 000	72	Idem.
	4 »	4.096 000	66	Idem
	5 »	—	—	Ictère légèrement diminué.
	6 »	3.631 000	45	Ictère beaucoup diminué.
	7 »	2.809 000	40	
	8 »	2.363 000	35	
	9 »	2.097 000	37	Traces d'ictère aux conjonctives
	10 »	—	—	Idem.
	11 »	2.370 000	42	Idem.
	12 »	—	—	Idem.
	13 »	—	—	Idem.
	14 »	2.538 000	47	Plus d'ictère appréciable L'animal survit.
XXIX	0 heures	5.877 000	71	Injection de toluylène diamine (0.10 p. mille).
	12 »	—	—	
	24 »	—		Splénectomie-ictère léger aux conjonctives
	36 »	—	—	L'ictère n'a pas augmenté.
	48 »	4.612 000	62	Ictère généralisé peu intense.
	3 jours	3.020 000	45	Idem.
	4 »	2.651 000	41	Idem.
	5 »	2.300 000	35	Ictère notablement diminué
	6 »	—	—	
	7 »	2.470 060	40	Des traces d'ictère persistent.
	8 »	—	—	Idem.
	9 »	—	—	Idem.
	10 »	2.900 000	43	Plus d'ictère. urines normales L'animal survit.

Comme il résulte de ces expériences, l'extirpation tardive de la rate ne met pas les animaux à l'abri de l'ictère d'une façon absolue. Mais il est incontestable que la splénectomie tardive a exercé sur l'évolution de ce syndrome une double influence qui s'est manifestée d'une part sur l'horaire d'apparition de l'ictère, d'autre part, sur l'intensité de sa coloration.

En ce qui concerne l'horaire d'apparition de l'ictère nos animaux dératés après vingt-quatre heures ne peuvent entrer en ligne de compte, en effet, ils présentaient déjà un ictère léger mais incontestable aux conjonctives lors de la dératation. Par contre, chez les animaux dératés après douze heures, l'horaire d'apparition de l'ictère est nettement retardé, soit d'environ douze heures, par comparaison avec ce que nous avons constaté chez les animaux neufs ayant reçu la même dose de toluylène.

Chez tous les quatre indistinctement, l'intensité de la coloration ictérique s'est maintenue dans une proportion manifestement moindre que chez les chiens témoins. Nous pouvons affirmer par comparaison avec l'ictère des animaux neufs une diminution de l'intensité de coloration, d'au moins 50 %.

Cette double influence ne peut s'expliquer par une diminution correspondante de l'hémolyse laquelle, on peut s'en convaincre par la lecture de nos chiffres, reste sensiblement peu influencée par l'extirpation de la rate.

De plus, malgré le traumatisme subi par ces animaux, malgré l'influence nocive de l'anesthésie chloroformique qui l'accompagna, aucun de nos chiens ne succomba à l'intoxication diaminique.

L'extirpation tardive de la rate exerce, donc une influence inhibitive, manifeste mais incomplète sur l'apparition de l'ictère. Par contre, son action sur la survie de nos animaux est égale à celle de la splénectomie pratiquée avant l'intoxication diaminique et de même que celle-ci elle est sans influence sur l'hémolyse.

La suppression ou l'amoindrissement du syndrome ictérique chez tous nos dératés, coïncidant avec la persistance de l'hémolyse et la survie de nos animaux, nous ont laissé l'impression nette que l'influence protectrice de l'extirpation splénique sur l'intoxication diaminique, devait être le résultat de la suppression d'un ou de plusieurs facteurs spéciaux extra-hémolytiques, provenant du milieu splénique. Pour chercher à dépister ce ou ces facteurs nous avons soumis une série d'animaux à des essais de vaccination avec des extraits de rate.

En procédant à ces vaccinations nous espérions parvenir à créer chez nos chiens un état réfractaire à l'ictère, et leur procurer une

survie comparable à celle de nos dératés. Nous avons procédé à sept essais de vaccination splénique.

Voici notre manière d'opérer. Nous recueillons aseptiquement la rate d'un chien en plein ictère diaminique, la broyons finement avec du verre et l'émulsionnons dans deux fois son poids d'eau physiologique. Après une heure de contact nous centrifugeons le tout. Nous obtenons de la sorte, surnageant au dessus d'un culot compact, une émulsion composée de corpuscules excessivement ténus ; son volume dépasse d'un tiers environ celui de l'eau physiologique employée. Ce liquide est rouge foncé, trouble. Le culot de centrifugation est beaucoup moins coloré que le liquide qui lui surnage ; il est composé pour la plus grande partie par le verre employé pour le broyage et par des éléments conjonctifs fibreux.

Nous injectons la totalité du produit obtenu par le traitement d'une rate dans la jugulaire d'un chien. Ces injections faites dans des conditions d'aseptie et de trituration suffisantes, sont parfaitement supportées. Le tout est d'introduire très prudemment les premiers centimètres cubes ; durant leur injection l'animal manifeste une agitation très vive, se débat et gémit beaucoup. Le reste de l'injection est beaucoup mieux supporté. Nous n'avons perdu qu'un seul animal au début d'une première injection. Sa mort ne paraît nullement pouvoir être attribuée à une embolie, mais au ralentissement progressif de la respiration, qui finalement après de longues pauses s'arrêta définitivement malgré la suppression de toute injection de nouvelles doses d'extrait.

Nos expériences ont portés jusqu'à ce jour sur sept animaux (cfr. plus loin tableau VI).

Les trois premiers d'entre eux, les chiens n° XXX, XXXI, XXXII n'ont reçu qu'une seule injection de la pulpe provenant d'une rate entière ; l'administration de la dose habituelle de toluylène-diamine eut lieu respectivement 5, 4 et 6 jours après cette vaccination.

Les deux suivants, les chiens XXXIII et XXXIV ont reçu deux rates en deux injections espacées de 8 et 6 jours. L'injection de toluylène a eu lieu 3 et 6 jours après la seconde vaccination.

Les deux derniers, les chiens n° XXXV et n° XXXVI ont reçu trois rates en trois injections pratiquées à des intervalles de 8 et de 6 jours. L'administration de toluylène a eu lieu 6 jours après la dernière vaccination.

Chez un certain nombre de nos chiens nous avons numéré les hématies et dosé l'hémoglobine avant et au cours de ces injections d'extrait de rate.

Nous avons résumé dans le tableau VI, les résultats de ces expériences.

TABLEAU VI.

Expériences XXX à XXXVI.

Vaccinations au moyen de pulpe de rate diaminique.

Nº d'ordre	Importance de la vaccination	Durée de l'expérience en jours	Hématies	Taux hémométrique	Remarques
XXX	Une rate	0	6.120.000	62	Injection de l'extrait d'une rate.
		5	6.117.000	67	Injection de toluylène (0.10 p. mille)
		6	5.880.000	65	Ictère léger aux conjonctives.
		7	3.215.000	40	Ictère généralisé, moins intense que chez les témoins.
		8	—	—	Idem.
					L'animal succombe ictérique après 7 jours d'intoxication diaminique.
XXXI	Une rate	0	6.105 000	67	Injection de l'extrait d'une rate.
		4	6.024.000	68	Injection de toluylène (10 p. mille.
		5	5.810.000	60	Ictère léger aux conjonctives.
		6	5.000 000	55	Ictère assez marqué moindre que chez les témoins.
		7	3.797,000	48	Idem.
		8	2 181.000	26	Idem
					L'animal succombe ictérique après 9 jours d'intoxication diaminique.
XXXII.	Une rate	0	7.112 000	82	Injection de l'extrait d'une rate.
		6	7.043.000	82	Injection de toluylène (10 p. mille).
		7	5.644 000	64	Ictère léger
		8	4 129.000	48	Ictère moindre que chez les témoins
					L'animal meurt ictérique après 8 jours d'intoxication diaminique.

N° d'ordre	Importance de la vaccination	Durée de l'expérience en jours	Hématies	Taux hémométrique	Remarques
XXXIII.		0	6.580 000	81	Injection de l'extrait d'une rate.
	2 rates	8	6.572.000	82	2e injection de rate.
		11	6.595 000	81	Injection de toluylène (0.10 p. mille).
		12	5.993.000	76	Ictère douteux.
		13	5.376.000	68	Ictère léger, beaucoup moins intense que chez les témoins
		14	4.987.000	62	Ictère léger, beaucoup moins intense que chez le témoin.
		17	—	—	Il ne reste que des traces d'ictère aux conjonctives
		19	—	—	Ictère disparu. L'animal survit.
XXXIV	2 rates	0	7.124.000	77	Injection de l'extrait d'une rate.
		6	6.985.000	75	2e injection de rate.
		12	7.016.000	77	Injection de toluylène (0.10 p mille).
		13	5.975.000	69	Ictère débutant aux conjonctives.
		14	5 228.000	62	Ictère assez marqué, moindre que chez les témoins.
		15	—	—	Idem.
		19	—	—	Ictère sensiblement diminué.
		24	—	—	Traces d'ictère aux conjonctives.
		30	—	—	Ictère complètement disparu L'animal survit.

N° d'ordre	Importance de la vaccination	Durée de l'expérience en jours	Hématies	Taux hémométrique	Remarques
XXXV	3 rates	0	6 589 000	78	Injection de l'extrait d'une rate.
		7	6 592 000	76	2e injection de rate.
		8	6.512.000	77	
		10	6.603.000	75	
		14	6.543.000	77	3e injection de rate.
		15	6.640.000	78	
		17	6.531.000	76	
		19	6.647.000	77	Injection de toluylène 0.10 p. mille)
		20	5.994.000	74	Subictère aux conjonctives.
		21	5.762.090	72	Ictère moyen, beaucoup moindre que chez les témoins.
		22	4.611.000	65	Idem.
		23	3.812.000	53	Ictère légèrement diminué.
		24	—	—	Ictère beaucoup diminué.
		27	—	-	Ictère à peu près disparu.
		30	—	—	Ictère totalement disparu. L'animal est très bien portant, il survit.
XXXVI	trois rates	0	6.885.000	78	Injection de l'extrait d'une rate.
		7	6.926.000	76	2e injection de rate.
		8	6.785.000	77	
		10	6.927.000	78	
		14	6.882.000	75	
		15	6.965.000	77	3e injection de rate.
		17	6.892.000	78	
		19	6.927.000	78	
		20	6.545.000	73	Injection de toluylène (0.10 p. mille).
		21	5.876.000	67	Subictère aux conjonctives.
		22	5.152.000	58	Ictère léger Beaucoup moindre que chez les témoins.
		23	4.672.000	52	Idem.
		24	—	-	Idem.
		26	-	—	Ictère assez bien diminué.
		28	—	—	Ictère presque disparu.
		30	—	—	Traces d'ictère aux conjonctives
					Ictère disparu. L'animal bien portant Il survit.

Analysons maintenant les résultats des expériences mentionnées dans ce tableau.

Un premier fait découle de ces expériences, c'est que l'inoculation intraveineuse d'extrait de rate diaminique n'est pas suivie d'hémolyse. Ce résultat est très important à plusieurs points de vue. Tout d'abord l'absence de propriétés franchement hémolytiques de la pulpe de rate diaminique prouve que cet organe n'accumule pas une quantité plus ou moins importante du toxique injecté. Ce fait ne permet pas d'interprêter, par l'enlèvement au cours de la splénectomie tardive d'une dose notable de poison, les résultats (diminution du syndrome ictérique et survie définitive) qu'elle nous a donné chez les chiens mentionnés au tableau V. En effet, si l'amoindrissement de l'ictère et la survie que nous avons constatés chez les chiens XXVI à XXIX splénectomisés après douze ou vingt-quatre heures d'intoxication étaient dus à l'enlèvement avec la rate d'une certaine quantité de poison injecté, nous aurions dû constater une hémolyse de par l'inoculation intraveineuse de la toluylène contenue dans cette rate. L'absence d'hémolyse après de semblables inoculations concorde parfaitement avec le maintien de l'hémolyse chez le chien dérаté au cours de l'intoxication diaminique, et ne nous permet pas d'interprêter par de l'accoutumance à de faibles doses de toluylène les vaccinations obtenues par les injections de pulpe splénique.

Cette absence de dissolution sanguine après l'inoculation de pulpe de rate diaminique, contredit également l'hypothèse de la formation d'une hémolysine dans la rate au cours de l'intoxication diaminique, et rend par là singulièrement douteux le rôle hémolytique prépondérant de cet organe, après l'administration de toluylène.

Un second fait ressort clairement de nos expériences : la vaccination du chien par la pulpe splénique n'a pas supprimé le syndrôme ictérique. Toutefois, l'intensité de l'ictère va en diminuant chez nos chiens à mesure que la vaccination progresse.

Le temps nous a manqué pour poursuivre davantage cette vaccination ; nous ne doutons pas cependant que, si on la poussait plus loin, on arriverait à des différences plus marquées encore et peut être à la suppression totale du syndrôme ictérique.

Cette influence inhibitive, incomplète, il est vrai exercée par la vaccination splénique sur la genèse du syndrôme ictérique ne peut s'expliquer par une influence exercée par cette vaccination sur le facteur hémolytique, celui-ci n'étant pas sensiblement modifié. Nous trouvons dans ces expériences un argument nouveau en faveur de l'indépendance si pas absolue, au moins relative, du facteur hémolytique et du syndrôme ictérique.

Il est enfin un troisième fait qui nous prouve encore que l'injection de pulpe splénique a modifié d'une façon plus profonde qu'on ne pourrait le croire à première vue, la susceptibilité des animaux vis-à-vis du poison diaminique.

Sur les sept animaux que nous avons vaccinés avec de la pulpe splénique quatre d'entre eux ont survécu à l'intoxication. Les trois chiens qui ont succombé, sont précisément les trois qui n'avaient reçu qu'une seule injection vaccinante. Tous ceux qui en avaient reçu deux ou trois ont survécu, mais les deux animaux qui ont reçu trois injections de pulpe, nous ont paru beaucoup plus rapidement remis que ceux qui ont survécu, après deux inoculations seulement.

La dose de poison que nous avons employée pour tous ces animaux était la dose habituelle de 0.10 gr. par kilo. Notre produit provenait toujours de la même source. Sur plus de cinquante intoxications faites au cours de nos expériences aucun animal neuf, sauf le chien VIII (Tableau I) qui n'a pas présenté de trace d'ictère, n'a survécu. Tous les autres que nous avons laissé évoluer naturellement sont morts au bout de quatre à dix jours d'intoxication.

La survie de nos chiens chez qui la vaccination avait été poussée suffisamment loin, prouve péremptoirement que la vaccination splénique, si elle n'arrive pas à supprimer le syndrôme ictérique, modifie cependant l'état général de ses porteurs vis-à-vis de l'intoxication diaminique.

Nous croyons trouver dans ces faits un appui sérieux en faveur de l'hypothèse d'après laquelle certains corps toxiques sécrétés par la rate au cours de l'intoxication diaminique auraient une influence nocive sur la santé générale de nos animaux et sur l'apparition de l'ictère.

Cette influence s'exerce-t-elle sur le foie ? Les expériences de perméabilité pour l'indigo carmin que nous avons instituées chez le chien dératé nous permettent de le croire.

Les deux animaux mentionnés dans le tableau suivant (tableau VIII) ont été dératés respectivement 35 et 45 jours avant l'injection de toluylène diamine. Celle-ci a été pratiquée à la dose habituelle, puis après 18 et 24 heures d'intoxication nous avons procédé à l'expérience de perméabilité selon la technique décrite précédemment.

TABLEAU VIII.

Expériences XXXVII et XXXVIII.

Perméabilité pour l'indigo carmin du foie du chien splénectomisé et intoxiqué par la toluylène.

No d'ordre	Durée de l'intoxication en heures	Détails de l'expérience	Résultat.
XXXVII	18 heures	L'animal ne présente aucun ictère décelable aux conjonctives ou dans les urines au moment des injections d'indigo-carmin.	La bile est tout aussi chargée d'indigo-carmin que celle des chiens témoins.
XXXVIII	24 heures	L'animal ne présente aucun ictère décelable aux conjonctives ou dans les urines au moment des injections d'indigo-carmin.	La bile est tout aussi chargée d'indigo-carmin que celle des chiens témoins.

Dans ces deux expériences nous voyons en l'absence d'ictère, la perméabilité du parenchyme hépatique pleinement conservée.

La bile de nos deux chiens est tout aussi chargée en carmin d'indigo que celle des chiens témoins, leur parenchyme hépatique est tout aussi bleu que celui des témoins et montre au microscope une très belle injection bleue des voies biliaires.

Comment croyons-nous donc devoir concevoir l'influence de la rate dans l'intoxication diaminique ? Nos expériences confirment d'abord celles de BANTI et de JOANNOVICS qui admettent une influence inhibitive de la splénectomie sur l'ictère (1). Quant au mécanisme de cette inhibition nos expériences nous permettent de le concevoir d'une façon personnelle.

---

(1) Nous avons obtenu de l'ictère chez un chien dératé. Nous ne pensons cependant pas que cet échec puisse infirmer nos conclusions. Cet animal se trouvait dans des conditions d'expérience défectueuses qui ne nous permettent pas de le faire entrer en ligne de compte. Il avait, contrairement à nos autres chiens splénectomisés, été infecté, avait suppuré abondamment et suppurait encore un peu au moment de l'intoxication. Nous pensons, que l'ictère qui a fait suite à l'injection de toluylène-diamine est dû à l'action combinée de l'intoxication, de l'hémolyse diaminique, et de l'altération du parenchyme hépatique par les toxines microbiennes. Nous n'en donnerons comme preuve que les résultats contradictoires que donne la ligature du cholédoque entre les mains des divers auteurs ; certains, tous avant l'ère antiseptique, obtiennent de la sorte de l'ictère chez le chien, d'autres (cf. FIESSINGER et LYON CAEN, loc. cit.), ne peuvent en provoquer de cette façon.

Contrairement à l'opinion formulée par JOANNOVICS, par BANTI, par GILBERT et CHABROL et par d'autres, nous ne pensons pas pouvoir admettre que l'hémolyse ait lieu d'une façon bien marquée dans la rate au cours de l'intoxication diaminique. En effet, chez nos animaux dératés la courbe de l'hémolyse suit non seulement la même évolution que chez l'animal normal, mais elle paraît plus rapide (voyez tableau IV).

Mais on pourrait nous objecter qu'en l'absence de rate une suppléance se serait développée dans la moelle des os où GILBERT et CHABROL trouvent aussi des phénomènes hémolytiques, ou dans d'autres organes encore. Il est difficile d'admettre cette hypothèse vu l'absence complète de diminution et de retard de l'hémolyse chez les animaux dératés. Pour qu'une suppléance puisse s'établir nous devrions constater au moins un retard dans l'horaire d'apparition de l'hémolyse. En outre, il nous paraît étrange à priori qu'une suppléance puisse s'établir chez les autres organes hémolytiques au point d'équilibrer complètement l'absence de rate.

Notre affirmation gagne un nouvel appui si, au lieu de considérer ces chiens mentionnés au tableau IV, dératés un temps assez long avant l'intoxication, nous examinons ce qui se passe chez les chiens mentionnés au tableau V, qui ont été splénectomisés douze ou vingt-quatre heures après l'injection de toluylène ; l'absence de rate ne détermine chez eux aucun arrêt appréciable de l'hémolyse.

Le peu d'importance du rôle de la rate en tant qu'organe hémolytique dans l'intoxication diaminique, trouve encore un autre fondement dans l'absence complète d'hémolyse que nous avons notée à la suite d'injection intra-veineuse de pulpe splénique diaminique. Il est certain que si la rate sous l'influence du poison jouait un rôle franchement hémolytique on devrait trouver des phénomènes évidents de dissolution sanguine après son inoculation ; or il n'en est rien.

Comment donc pouvons-nous interprêter la double influence qu'exerce à la fois sur l'évolution de l'ictère et sur la survie de l'animal la dératation et les essais de vaccination splénique que nous avons tentés ?

Nous avons exposé plus haut les faits qui nous permettent de considérer l'ictère diaminique non pas comme un ictère hémolytique pur mais comme un ictère hépatotoxique dans lequel la fonction biliaire se trouve altérée.

Quelle est la cause de cette altération, dont nous avons une expression positive dans l'imperméabilité au carmin d'indigo ?

Contrairement à l'opinion de STADELMANN, de JOANNOVICS, de FIESSINGER et LYON CAEN, l'action toxique exercée sur la cellule hépatique ne peut être le fait de la toluylène elle-même, aux doses du moins où nous l'avons employée.

Nos expériences sur le chien dératé en font foi.

En effet, si la toluylène agissait directement sur le foie nous ne voyons pas comment l'extirpation de la rate pourrait mettre l'animal à l'abri de l'ictère et empêcher chez lui la perte de la perméabilité du foie pour le bleu d'indigo. On nous objectera peut-être que la rate pourrait accumuler le poison qu'elle rendrait insensiblement au foie ; chez le dératé au contraire, cette accumulation faisant défaut le poison s'éliminerait plus vite et de ce chef l'intoxication hépatique serait moindre. Cette objection est inadmissible ; nous avons exposé plus haut les raisons qui nous permettent de rejeter toute hypothèse d'accumulation de la toluylène dans la rate. Dans ces conditions on ne conçoit pas que la glande hépatique si elle subissait directement l'influence de la toluylène puisse réagir différemment tant au point de vue de l'ictère que de la perméabilité pour le bleu d'indigo chez l'animal normal et chez le chien dératé.

Nous croyons au contraire que, dans l'intoxication diaminique le trouble fonctionnel hépatique est, partiellement tout au moins, la conséquence d'une insulte que subit le foie sous l'influence d'un poison spécial créé par la rate sous l'action de la toluylène diamine.

Cette manière de voir se trouve confirmée par nos essais de vaccination splénique.

Nos expériences ne nous permettent pas d'expliquer la nature de cette vaccination, accoutumance ou formation d'anti-corps.

Cette toxicité de la rate au cours de l'empoisonnement diaminique ne s'exerce pas sur le foie exclusivement, elle retentit sur l'état général du chien. La survie que nous avons constatée tant chez nos chiens dératés que chez ceux qui avaient reçu une vaccination splénique suffisante montre que la rate renforce l'action toxique de la toluylène diamine.

Cette influence de la rate suffit-elle à elle seule pour expliquer le mécanisme de toute intoxication diaminique comme nous venons de l'exposer ? Nos expériences ne nous permettent pas d'y répondre ; mais tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que l'action inhibitive exercée sur l'ictère et l'action favorable exercée sur la survie par la splénectomie est trahie quand on procède à une intoxication par de hautes doses de toluylène. Ces expériences n'infirment

en rien nos conclusions ; il n'est pas impossible en effet, que l'intoxication brutale par la toluylène-diamine ne détermine par elle-même, ou par l'intermédiaire d'organes tels que la moëlle des os ou les ganglions lympathiques, une action analogue à celle que la rate exerce dans les intoxications plus légères.

Qu'il nous soit permis de remercier Monsieur le Professeur LEMAIRE, d'avoir bien voulu mettre son laboratoire à notre disposition pour y effectuer nos expériences. Il nous a constamment secondé de sa sympathie en ne nous ménageant ni son temps ni ses conseils éclairés, au cours de nos recherches. C'est à sa vaste érudition et à son dévouement de tout instant envers ses élèves, que nous devons d'avoir mené à bien ce travail.

Il nous est très agréable de trouver dans ce mémoire, l'occasion de témoigner à notre cher Maître, nos sentiments de profonde reconnaissance et de respectueuse gratitude.

CONCLUSIONS.

1° Nous ne pouvons envisager l'ictère diaminique comme d'origine purement hémolytique, nous croyons que c'est un ictère hépatotoxique avec hémolyse.

2° La stase biliaire à elle seule ne suffit pas à expliquer la genèse du syndrome ictérique, une parapédèse de la bile vers les lymphatiques et vers le sang nous paraît infiniment probable.

3° Dans l'intoxication diaminique pratiquée à doses modérées la rate prend une part spéciale à l'intoxication du foie et de l'état général.

Aus dem pharmakologischen Institut der kaiserlichen Universität zu Kyoto.

Vergleichende Studien über hypnotische Wirkung und intravitale Zersetzung von Adalin, Bromural und Neuronal.

von

Dr J. KWAN
Assistent des Institutes.

Die moderne pharmazeutische Industrie hat unseren Arzneischatz mit zahlreichen immer neuen Schlaf- und Beruhigungsmitteln bereichert. In der letzten Zeit sind wieder drei bromhaltige Schlafmittel, Adalin, Bromural und Neuronal, nacheinander auf dem Markt erschienen. Diese drei Präparate scheinen alle nach den bis jetzt veröffentlichten Mitteilungen als wirksame und von jeglichen Nebenerscheinungen freie Hypnotica resp. Sedativa sehr brauchbar zu sein. Auch im hiesigen Institut hat Dr. TAKEDA (1) durch Tierexperimente bestätigt, dass Bromural ein relativ unschädliches und von jeder Nachwirkung freies Schlafmittel ist. Obwohl die drei Substanzen ähnliche Zusammensetzung haben, ist doch zu vermuten, dass es zwischen ihren Wirkungen gewisse, wenigstens quantitative Unterschiede geben werde, die bei der praktischen Anwendung von nicht geringer Bedeutung sein können. Dass dem in der Tat so ist, hat meine vergleichende Untersuchung ergeben. Im folgenden werde ich, ohne auf die reiche Literatur klinischen Inhaltes einzugehen, kurz meine Resultate mitteilen.

I. *Hypnotische Wirkung von Adalin, Bromural und Neuronal.*

Um zunächst die Stärke der hypnotischen Wirkung zu bestimmen, wurde eine bestimmte Dose mit Gummi arabicum emulsioniert,

(1) TAKEDA. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie. Vol. XXI, p. 203, 1911.

mittels Sonde in den Magen eingeführt und der Zeitpunkt des Einschlafens und die Dauer des Schlafs resp. der Ausgang beobachtet.

Versuch I.

Kaninchen. Giftdosis : 1,0 pro Kilo.

	Körpergewicht	Giftapplikation um	Schlaff tritt ein nach	Ausgang.
Adalin	2130 g.	9 h 15 m a. m.	45'	6 h o m p. m. schläft noch tief, Morgens um 8 h 3o m schon erwacht.
	1800 g	9 h 44 m a. m.	24'	6 h o m p. m. schläft noch tief, Morgens um 8 h 3o m schon erwacht, aber noch etwas benommen
	1720 g	o h 20 m p. m.	30'	6 h o m p. m. schläft noch tief, Morgens um 8 h 3o m schon erwacht, aber sehr matt; keine Fresslust, Am 3 Tag früh tot gefunden.
Bromural.	1810 g.	9 h 55 m a. m.	22'	6 h o m p. m schläft noch tief, Morgens um 8 h 3o m schon erwacht. Am 3. Tag früh tot gefunden
	1750 g.	10 h 50 m a m.	20'	6 h o m p m schläft noch tief, Morgens um 8 h 3o m schon erwacht
	1700 g	11 h 48 m a. m.	27'	6 h o m p m schläft noch tief, Morgens 8 h 3o m noch ziemlich fest, gegen Mittag erwacht.
Neuronal	1990 g	10 h o m a. m.	7'	6 h o m p. m vollständig narkotisiert, Morgens um 8 h 3o m tot gefunden
	2000 g.	10 h 45 m a. m.	7	Der Schlaf dauert ca. 24 Stunden.
	1880 g.	o h 25 m p. m.	5'	6 h o m p m narkotisiert, Morgens um 8 h 3o m noch tiefer Schlaf, gegen Mittag tot.

In diesem Versuche ist auffallend, dass der Schlaf bei den Neuronalkaninchen am schnellsten eintrat und ihr Schlaf weit tiefer zu sein schien, sodass die Tiere in gewissen Stadien durch äussere Reize nicht aufgeweckt werden konnten — « narkotisiert » in den Protokollen –, und auch länger dauerte, als bei den anderen Kaninchen. Zwischen Bromural- und Adalinkaninchen sieht man kaum einen deutlichen Unterschied.

Versuch II.

Kaninchen. Giftdosis: 0,5 pro Kilo.

	Körper-gewicht	Giftapplika-tion um	Schlaf tritt ein nach	Ausgang.
Adalin	2080 g.	8 h 25 m a. m	—	Nach 30' nimmt das Tier Bauchlage mit gestreckten Extremitäten u. bleibt ruhig. Nach 10 St. schläft das Tier noch nicht ein. Gang etwas schwankend.
	2020 g.	1 h 10 m p. m.	$1^{1}/_{3}$ Stunden. (leicht)	Der Schlaf dauert 2 St 20 M.
Bromural.	2990 g.	8 h 50 m a. m.	$1^{5}/_{6}$ Stunden (leicht)	Der Schlaf dauert 5 St. 20 M.
	2610 g.	8 h 40 m a. m.	$1^{1}/_{2}$ Stunden (leicht)	Der Schlaf dauert $4^{2}/_{3}$ St.
Neuronal.	3110 g.	8 h 57 m a. m.	23'	Der Schlaf dauert ca. 13 St.
	2360 g.	9 h 9 m a. m.	34'	Der Schlaf dauert ca. 11 St.

Versuch III.

Kaninchen. Giftdosis: 0,25 pro Kilo.

	Körper-gewicht	Giftapplika-tion um	Schlaf tritt ein nach	Ausgang.
Adalin	3000 g	2 h 45 m p. .m		Nach 4 Stunden schläft das Tier noch nicht ein.
Bromural	2400 »	2 h 52 m p. m.		Nach 15 Minuten Gang etwas schwankend
Neuronal	2600 »	3 h 3 m p. m.	32' (leicht)	Der Schlaf dauert ca 1 St.

Die beiden Versuche zeigen wiederum, dass das Neuronal schneller und stärker wirkt, als die beiden anderen. Im Versuch 2. (0,5 pro Kilo) wurde beobachtet, dass bei einem der Adalinkaninchen der Schlaf überhaupt nicht und beim andern und bei den Bromuralkaninchen nur ein leichter Schlaf eintrat, während die mit Neuronal vergifteten Tiere in lang dauernden tiefen Schlaf verfielen. In Dosen von 0,25 pro Kilo (Versuch 3.) wirkte nur Neuronal noch schlafmachend.

Versuch IV.

Hund. Giftdosis: 0,5 pro Kilo.

	Körpergewicht.	Giftapplikation um	Schlaf tritt ein nach	Ausgang.
Adalin.	5000 g	10 h 5 m a. m.	32'	Nächsten Morgen schon erwacht gefunden.
Bromural.	7300 g	10 h 11 m a. m.	21'	Nächsten Morgen schon erwacht gefunden.
Neuronal.	5900 g	10 h 17 m a. m.	8'	Der Schlaf dauert bis zum nächsten Abend.

Der Versuch an Hunden gibt also dasselbe Resultat, wie beim Kaninchen.

II. *Bestimmung des Bromgehaltes in der Hirnsubstanz.*

Um der Frage, warum zwischen der Wirkungsstärke der 3 Substanzen eine so deutliche Differenz besteht, näher zu kommen, wurde der Giftgehalt des Gehirns in verschiedenen Stadien der Vergiftung bestimmt. Ich befolgte dabei im grossen und ganzen die von TAKEDA (l. c.) angegebene Methode. Doch wurde bei der Extraktion jede Erwärmung vermieden, da sonst ein Teil des Broms der organischen Moleküle zersetzt als anorganisches Brom aufzutreten schien. Ich verfuhr also folgenderweise: Das Gehirn, welches dem durch Verblutung getöteten event. eben gestorbenen Tiere entnommen wurde, wurde unter Zusatz des halben Gewichts Wassers zu einem Brei zermahlen und 3 mal mit 15 fachen Mengen Aether ausgeschüttelt. Der ätherische und wässerige Teil wurden getrennt, im Überschuss mit Kalilauge versetzt, abgedampft, bis zum Verkohlen erhitzt, nach Erkalten mit Wasser aufgenommen und das Brom kolorimetrisch bestimmt. Das Brom in der ätherischen Lösung stammt von dem in Gehirn enthaltenen unveränderten Giftmoleküle, während das ätherunlösliche Brom hauptsächlich als das schon zersetzte anorganische zu betrachten ist.

Versuch V.

Kaninchen. Giftdosis : 1,0 pro Kilo.
Nach 10 Minuten durch Verbluten getötet.

	Körpergewicht	Verhalten der Tiere.	Gehirngewicht	Organisches Brom.		Anorganisches Brom.	
Adalin.	2710 g	Nicht besonders.	8,0 g.	Spur (1)	—	0	0
	2060 »	Nicht besonders	8.0 »	Spur	—	0,00020 g	0 0025 %
Bromural	2120 »	Nach 5 Minuten schwankender Gang, Bauchlage	8,5 »	0.00054 g	0.0063 %	0 00020 »	0 0023 %
	2450 »	Nicht besonders	7.0 »	Spur	—	Spur.	—
Neuronal	1830 »	Nach 8 Minuten schlaft das Tier	7 6 »	0,00040 g.	0,0053 %	0,00020 g	0 0026 %
	2720 »	Nach 7 Minuten schläft das Tier	8 4 »	0 00048 »	0,0057 %	0 00020 »	0,0024 %

Auffallend ist in diesem Versuche, dass Neuronal schneller die Hirnsubstanz erreicht und dort fixiert wird. Es muss dies entweder von seiner leichteren Resorbierbarkeit oder von der grösseren Affinität zur Hirnsubstanz abhängig sein. Dass beim ersten Bromuralkaninchen das organische Brom in grösserer Menge gefunden wurde, ist vielleicht ein Zufall, da ein ähnliches Verhalten niemals in den anderen Versuchen gesehen wurde.

Versuch VI.

Kaninchen. Giftdosis : 1,0 pro Kilo.
Sobald der Schlaf eintrat, durch Verbluten getötet.

	Korpergewicht.	Verhalten der Tiere.	Gehirngewicht.	Organisches Brom.		Anorganisches Brom.	
Adalin.	2270 g.	Nach 30 M. schläft das Tier.	9 0 g	0,00034 g	0 0038 %	0 00020 g	0.0022 %
	2180 »	Nach 40 M schläft das Tier	9,3 »	0,00034 »	0 0037 %	0,00013 »	0.0014 %
Bromural.	2080 »	Nach 23 M. schläft das Tier	8,0 »	0,00034 »	0 0043 %	0,00020 »	0.0025 %
	1840 »	Nach 18 M. schlaft das Tier.	7,5 »	0.00027 »	0,0036 %	0 00013 »	0,0017 %
Neuronal (2)	1820 »	Nach 6 M. schläft das Tier.	8,0 »	0,00064 »	0,0080 %	Spur	—

(1) Hier und in folgenden bedeutet « Spur » eine Brommenge, die weniger als 0,000067 g. ist.

(2) Vergleiche auch die Resultate der Neuronalversuche im Versuch 5, weil sie unter den fast gleichen Bedingungen angestellt sind.

Der Versuch zeigt, dass zur Herbeiführung des Schlafes die Anhäufung eines gewissen Quantums der Substanzen in Gehirn nötig ist. Da dabei, wie TAKEDA hervorhebt, das unveränderte Giftmolekül allein für die hypnotische Wirkung massgebend sein muss, so folgt aus den Daten, dass die molekulare Giftigkeit des Adalins und Bromurals etwa gleich gross ist ([1]). Dagegen scheint die des Neuronals etwas schwächer zu sein, da der Schlaf erst dann eintritt, wenn das Gehirn mehr davon enthält.

Versuch VII.

Kaninchen. Giftdosis : Adalin und Bromural 1,5 pro Kilo ;
Neuronal 1,0 pro Kilo.
Während des tiefen Schlafes durch Verbluten getötet.

	Körpergewicht.	Verhalten der Tiere.	Gehirngewicht.	Organisches Brom.		Anorganisches Brom.	
Adalin.	2190 g.	Nach 24 M. schläft das Tier	8,5 g.	0,00054 g	0,0065 %	0,00020 g.	0,0024 %
	1760 "	Nach 45 M. schläft das Tier.	7,0 "	0,00038 "	0,0054 %	0,00020 "	0,0029 %
Bromural.	2200 "	Nach 38 M. schläft das Tier.	8,0 "	0,00040 "	0,0050 %	0,00027 "	0,0034 %
	1880 "	Nach 20 M. schläft das Tier	8,5 "	0,00040 "	0,0047 %	0,00030 "	0,0035 %
Neuronal.	3400 "	Nach 15 M. schläft das Tier	10,0 "	0,00094 "	0,0094 %	0,00034 "	0,0034 %
	1820 "	Nach 12 M. schläft das Tier	8,0 "	0,00107 "	0,0133 %	0,00027 "	0,0034 %

In diesem Versuche wurden vom Bromural und Adalin etwas mehr als Neuronal gegeben, um bei den Tieren tiefen Schlaf herbeizuführen. Wir sehen, dass die Substanzen mit der Zeit immer mehr in das Gehirn eindringen, und dass hier auch Neuronal weitaus am meisten darin getroffen wird.

([1]) N. B. 3 Substanzen enthalten je 1 Atom Br in ihrem Moleküle. (Der Bromgehalt der 3 Substanzen ist nicht sehr verschieden. Er beträgt nämlich bei Adalin ca. 33 %, bei Bromural ca. 35 %, und bei Neuronal ca. 41 %.)

Versuch VIII.

Hunde bekommen 0,5 pro Kilo von jeder Substanz stomachal; nach ca. 5 Stunden während des Schlafes durch Verbluten getötet.

	Korpergewicht.	Verhalten der Tiere.	Gehirngewicht (1)	Organisches Brom.		Anorganischen Brom.	
Adalin.	13300 g.	Nach 2 St. schlaft das Tier.	17,0 g. 17,0 »	0,00107 g 0,00117 »	0.0063 % 0,0069 %	0,00013 g. 0,00013 »	0,0008 % 0,0008 %
	3800 »	Nach 1 1/2 St schlaft das Tier leicht, nach 3 St tief.	20,0 » 20,0 »	0,00141 » 0,00147 »	0.0071 % 0.0074 %	0,00014 » 0,00010 »	0.0007 % 0,0006 %
Bromural.	14200 »	Nach 27 M. schlaft das Tier	28.0 » 28,0 »	0,00161 » 0,00154 »	0,0058 % 0,0055 %	0,00020 » 0,00016 »	0,0007 % 0,0006 %
	5400 »	Nach 1 St. schlaft das Tier.	23,0 » 23.0 »	0,00114 » 0,00107 »	0,0050 % 0,0047 %	0,00020 » 0,00014 »	0,0009 % 0,0006 %
Neuronal.	1775 »	Nach 12 M. schlaft das Tier. Nach 5 st. tot gefunden (2).	25.0 » 25,0 »	0,00315 » 0,00295 »	0,0126 % 0,0120 %	0,00027 » 0,00030 »	0,0011 % 0 0012 %
	4700 »	Nach 15 m. schlaft das Tier.	22,0 » 22.0 »	0,00342 » 0,00348 »	0,0155 % 0,0158 %	0,00020 » 0,00020 »	0,0009 % 0,0009 %

Der Versuch an Hunden ergibt also gleiche Resultate, wie beim Kaninchen.

Versuch IX.

Hunde bekommen 0,5 pro Kilo von jeder Substanz stomachal; nach 24 Stunden durch Verbluten getötet, als der Bromural- und Adalinhund schon aus ihrem Schlaf erwacht waren, während der Neuronalhund noch ziemlich tief schlief.

	Korpergewicht.	Verhalten der Tiere.	Gehirngewicht.	Organisches Brom.		Anorganisches Brom	
Adalin	6650 g	Nach 1 St. schlaft und nach 23 St. erwacht.	24.0 g 24.0 »	0,00060 g 0,00054 »	0,0025 % 0,0019 %	0 00101 g 0,00094 »	0,0042 % 0.0039 %
Bromural.	4400 »	Nach 18 M. schlaft und nach 21 St. erwacht	26,0 » 26,0 »	0,00027 » 0,00023 »	0,0010 % 0,0009 %	0,00127 » 0,00143 »	0,0049 % 0,0055 %
Neuronal.	6200 »	Nach 5 M. schlaft nach 24 St noch tief.	24 0 » 24,0 »	0,00201 » 0,00214 »	0,0084 % 0 0089 %	0,00141 » 0,00134 »	0 0059 % 0 0056 %

(1) Der Hirnbrei wurde in 2 Teile geteilt und getrennt verarbeitet.
(2) Vielleicht wegen der schlechten Pflege bei sehr kaltem Wetter.

In diesem Versuche ist es besonders beachtenswert, dass das Neuronal, entsprechend seiner sehr langdauernden Wirkung, als solches im Gehirn weit länger verweilt, als die beiden anderen.

Um den Bromgehalt des Gehirns bei der letal verlaufenden Vergiftung zu erfahren, wurde der folgende Versuch angestellt.

Versuch X.

Kaninchen. Giftdosis: Adalin und Bromural 4,0 pro Kilo ([1]) Neuronal 1,5 pro Kilo. Gehirn wurde den Tieren entnommen und sein Bromgehalt bestimmt, sobald sie zu Grunde gingen.

	Korpergewicht	Verhalten der Tiere.	Gehirngewicht.	Organisches Brom.		Anorganisches Brom.	
Adalin	1610 g.	Nach 13 M. schlaft, nach 1 St. 28 M. tot.	8,5 g	0,00067 g.	0,0079 %	0,00020 g	0,0024 %
Bromural.	1510 "	Nach 10 M. schläft, nach 55 M. tot	7,5 "	0,00070 "	0,0092 %	0,00014 "	0,0019 %
Neuronal.	1730 "	Nach 9 M. schläft, nach 4 St tot.	8,0 "	0,00140 "	0,0175 %	0,00040 "	0,0050 %

Der Versuch zeigt, wie viel von jeder Substanz ins Gehirn eindringen muss, um das Tier tötlich zu vergiften. Hier wurde wiederum die molekulare Giftigkeit des Neuronals am schwächsten gefunden.

III. *Intravitale Zersetzung.*

Wir haben von TAKEDA kennen gelernt, dass das Bromural im Organismus zum grössten Teil sich in Bromid verwandelt, und der Prozess sich hauptsächlich in der Leber abspielt. Ob beim Adalin und Neuronal ein gleiches Verhalten obwalte, und wie rasch die Zersetzung fortschreitet, darüber geben die folgenden Versuche Aufschluss.

([1]) Nach 3,0 pro Kilo von Bromural und Adalin bleiben die Tiere als Regel mehrere Tage lang noch am Leben.

Versuch XI.

Kaninchen. Giftdosis : 1,0 pro Kilo. Nach gewisser Zeit wurden die Tiere durch Verbluten getötet, und das Brom in dem frisch entnommenen Blut, Gehirn und Leber bestimmt.

	Körpergewicht.		Organe u. ihr Gewicht		Organisches Brom		Anorganisches Brom.	
Adalin.	2100 g.	Nach 45 M. schläft. nach 1 St durch Verbluten getötet.	Blut	12,0 g.	0,00027 g	0,0023 %	0,00024 g.	0,0020 %
			Gehirn	8,0 »	0,00034 »	0,0040 %	0,00013 »	0,0015 %
			Leber	10,0 »	0,00010 »	0,0010 %	0,00067 »	0,0067 %
Bromural	2000 »	Nach 20 M. schlaft, nach 40 M durch Verbluten getotet.	Blut	10,0 »	0,00027 »	0,0027 %	0,00024 »	0,0024 %
			Gehirn	9,0 »	0,00040 »	0,0044 %	0,00013 »	0,0014 %
			Leber	10,0 »	0,00020 »	0,0020 %	0'00123 »	0,0123 %
Neuronal.	1780 »	Nach 8 M. schlaft. nach 33 M. durch Verbluten getötet.	Blut	12,0 »	0,00040 »	0,0033 %	0,00027 »	0.0023 %
			Gehirn	8,0 »	0,00067 »	0,0084 %	0,00020 »	0,0025 %
			Leber	10,0 »	0,00020 »	0 0020 %	0,00254 »	0.0254 %

Dieser und andere zahlreiche gleichlautende Versuche zeigen, dass betreffs der Verteilung des zersetzten und unzersetzten Broms kein Unterschied zwischen den drei Substanzen besteht. Das Gehirn enthält nämlich die grösste Menge des unzersetzten Broms, während das zersetzte am meisten in der Leber getroffen wird. Was TAKEDA für Bromural ausgesprochen hat, scheint demnach auch für die beiden anderen zu gelten.

Dass auch die Geschwindigkeit, mit welcher die 3 Substanzen sich zersetzen, ziemlich gleich ist, zeigt folgender Versuch.

Versuch XII.

Je 10,0 g frische fein zermahlte Kaninchenleber wurde mit 0,02 jeder Substanz und 5 cc Kochsalzlösung gut vermischt und in Brutofen stehen gelassen, dann nach 30 Minuten resp. 2 Stunden wurde die Mischung in Kolben mit 150 cc. Aether ausgeschüttelt und Brom im Aetherauszug und Rückstand bestimmt.

		Organisches Brom.		Anorganisches Brom.		Summe.	
Adalin.	30 M	0 00348 g	52,7 % (1)	0,00268 g.	40,6 % (1)	0 00616 g	93.3 % (1)
	2 St.	0 00221 »	33,4 %	0,00402 »	60,8 %	0 00623 »	94,2 %
Bromural	30 M.	0,00369 »	52,7 %	0,00302 »	43,1 %	0,00671 »	95,8 %
	2 St.	0,00235 »	33,7 %	0,00429 »	61,2 %	0,00664 »	94,9 %
Neuronal.	30 M.	0,00456 »	55,6 %	0 00322 »	39,2 %	0,00778 »	94,8 %
	2 St.	0,00302 »	36,7 %	0,00523 »	63,7 %	0,00825 »	100,4 %

(1) Hier bedeutet % das Verhältnis des gefundenen Broms zum zugesetzten Brom ; d. h. die in 0,02 jeder Substanz enthaltene Brommenge wird als 100 % berechnet.

Aus den analogen Versuchen, die ich mit Gehirn, Blut, Muskel, Niere und gekochter Leber angestellt habe, geht hervor, dass diese zersetzende Eigenschaft nur noch der Niere in geringerem Grade zukommt.

IV. *Ergebnisse.*

1) Adalin, Neuronal sowie Bromural verdanken ihre hypnotische Wirkung dem unzersetzten Moleküle, denn die Intensität des Schlafs ist lediglich von der Menge des ätherlöslichen Broms im Gehirn abhängig (verg. Versuch 6 und 7).

2) Neuronal wirkt weit schneller, intensiver und nachhaltiger, als die beiden anderen. Dies scheint von der Geschwindigkeit der Resorption und der Affinität zu den Hirnlipoiden abhängig zu sein. Das Neuronal dringt, wie wir gesehen haben, schneller in die Hirnsubstanz ein (Versuch 5), häuft sich weit mehr darin an (Versuch 7) und bleibt länger (Versuch 9). Die Geschwindigkeit der Zersetzung, die hauptsächlich in der Leber stattfindet, ist bei allen 3 Substanzen die gleiche (Versuch 12).

3) Dagegen scheint die molekulare Giftigkeit des Neuronals viel kleiner als diejenige des Adalins und Bromurals zu sein. Denn die Tiere gehen bei der Adalin- und Bromuralvergiftung schon zu Grunde, wenn das Gehirn 0,0079 % resp. 0,0092 % ätherlöslichen Broms enthält (Versuch 10), während beim Neuronal ein noch viel grösserer Gehalt (z. B. 0,0133 % in Versuch 7) noch nicht letal wirkte. Das Hirn des einen der eben gestorbenen Neuronalkaninchen enthielt 0,0175 % ätherlösliches Brom.

4) Was bei der praktischen Anwendung berücksichtigt werden muss, sind die leichtere Resorbierbarkeit und grössere Affinität des Neuronals zur Hirnsubstanz. Wir haben gesehen, dass das Neuronal in Dosen von 1,0 pro Kilo bei Kaninchen und 0,5 pro Kilo bei Hunden fast immer eine vollständige Narkose hervorruft, was beim Adalin und Bromural in der Regel nicht der Fall war.

HOPPE und SEEGERS [1], warnen auf Grund ihrer Beobachtung, dass die Bromausscheidung im Harn nach Adalindarreichung sich auf mehrere Tage erstreckt, vor dem längeren Gebrauch des Adalins, da die Gefahr der Kumulierung nicht ausgeschlossen ist. Wir haben zwar das Verhalten der Bromausscheidung nicht verfolgt, doch scheint unsers Erachtens eine solche Gefahr bei Adalin und Bromural kaum

---

[1] HOPPE und SEEGERS. *Therapie der Gegenwart.* N° 10. S. 454 1911.

vorhanden zu sein. Denn die wirksamen Moleküle zersetzen sich in ziemlich kurzer Zeit und die Bromide, die nunmehr sich bilden und allmählich auch mit dem Harn ausgeschieden werden, sind in der Menge so klein, dass von Giftigkeit kaum die Rede sein kann.

Dagegen wird bei Neuronal eventuell eine Nachwirkung wohl möglich sein.

Istituto di Farmacologia e Terapia della R. Università di Napoli.
Diretto dal Prof. Pio Marfori.

Influenza dei preparati farmaceutici di Boldo sulla secrezione e sopra alcuni caratteri della bile

Dr ALFREDO CHISTONI
Aiuto e docente.

Un problema ancora molto discusso è senza dubbio quello che concerne lo studio di sostanze atte a modificare la secrezione della bile.

L'esistenza di farmaci capaci di provocare aumento della secrezione biliare, unitamente ad una maggiore ricchezza dei costituenti chimici della bile, è stata sempre causa di discussioni fino dai primi ricercatori che si occuparono di questo problema, ed anche al giorno d'oggi, quantunque i numerosi studi eseguiti sulla bile ci abbiano procurato importanti cognizioni sopra questa secrezione, pure la questione dei colagoghi è lungi dall'essere completamente risoluta.

Sopra una sola sostanza troviamo l'accordo perfetto, vale a dire sulla bile stessa che è ritenuta ormai come il più attivo e più costante dei colagoghi, poichè l'ingestione di essa fa aumentare non solo l'acqua, ma anche i principi costituenti della bile secreta dall'animale in esperienza, sopratutto i sali biliari, i grassi, i saponi.

Anche per quanto riguarda l'acido salicilico, la grande maggioranza delle esperienze sta a dimostrare una spiccata azione di questa sostanza sulla secrezione biliare nel senso di aumentare la quantità della bile e nello stesso tempo di renderla più diluita. Anche dalle ricerche molto recenti di Winogradow (1) risulta che i preparati salicilici fanno aumentare la quantità di bile secreta e la quantità assoluta quotidiana del residuo solido, mentre diminuisce il contenuto percentuale di questo residuo e quello delle sostanze solubili nell'alcool.

Ma, come già dissi, intorno alle altre sostanze medicamentose

(1) Winogradow. Engelmann's Arch. für Physiol. S. 313: 1908.

alle quali venne attribuita azione colagoga, la diversità di opinione non potrebbe essere più completa. E così pure dicasi per quanto riguarda l'azione delle acque minerali, poichè, mentre CASCIANI [1] e POLIMANTI [2], con le loro ricerche sull'uomo, dimostrano un'azione colagoga tanto delle acque clorurato-sodiche, come delle carboniche bicarbonato-calciche, il GALLI [3], con ricerche eseguite pure sull'-uomo, contraddice i risultati di questi sperimentatori.

*

* *

Una sostanza medicamentosa, molto in uso al giorno d'oggi nella terapia delle malattie epatiche, in quanto ad essa si attribuisce, in base ai risultati clinici, una azione colagoga, è il boldo ; e questa droga è stata e viene tuttora largamente usata nella pratica medica, sebbene dall'accurato studio di PREVOST e BINET [4], eseguito sopra numerose sostanze ritenute atte ad aumentare la secrezione biliare, risulti che il boldo possiede questa azione in modo lievissimo ed incostante.

Anche nell'esperienza di FEDELI [5] eseguita sopra un cane operato di fistola biliare cistico-cutanea, non si nota altro che una leggera diminuzione del residuo solido. Si noti che in questa ricerca furono usate forti dosi di boldo (gr. 50 di estratto fluido pro die) tanto che, al sesto giorno dell'esperimento, l'animale si trovava in cattive condizioni di salute, rifiutava il cibo, ed aveva perduto del proprio peso.

Avendo precedentemente [6] eseguito sul boldo una serie di ricerche farmacologiche per portare un contributo alla conoscenza di questo farmaco, ho creduto non privo di interesse estendere le mie osservazioni anche sull'influenza che possono esercitare i preparati farmaceutici del boldo e la boldina sulla secrezione biliare, quando vengano somministrati a dosi terapeutiche o di poco superiori ad esse ed a questo scopo ho usato l'estratto fluido e l'estratto idroalcoolico di Boldo (Erba) e la boldina (Merck).

---

(1) CASCIANI. Arch. di Farm. sper. e Scienze affini. Vol. IV°; pg. 134; 1905.

(2) POLIMANTI. Arch. di Farm. sper. e Scienze affini. Vol. IV°; pg. 385; 1905.

(3) GALLI. Arch. di Fisiologia. Vol. III; pg. 447; 1906.

(4) PREVOST et BINET. Comp. R. de l'Ac. des Sciences. Tom. CVI; pg. 1690; 1888.

(5) FEDELI. Policlinico. Sez. Med. Vol. XIV; pg. 237; 1907.

(6) CHISTONI. Sull'azione farmacodinamica del Boldo. Arch. di Farm. sper. e Scienze affini. Vol. XIV; 1912.

Ho eseguito le esperienze sopra robusti cani, operati di fistola biliare completa, perciò, dopo avere tenuti gli animali in osservazione durante alcuni giorni per assicurarmi della loro perfetta condizione di salute, procedevo alla legatura ed alla estirpazione di un breve tratto di dotto coledoco nelle vicinanze del suo sbocco nel duodeno, fissavo la vescichetta biliare alla parete addominale, indi procedevo alla sua apertura introducendo in essa temporaneamente un tubo di drenaggio. Gli animali così operati erano lasciati in riposo per molto tempo (mesi) fino a completa cicatrizzazione della ferita ed a completo ristabilimento.

Durante tutta la durata degli esperimenti si è avuta cura scrupolosa perchè fossero sempre identiche la composizione della razione alimentare e l'ora di somministrazione di questa, e che gli animali fossero tenuti in condizioni igieniche perfette, essendo tutto ciò indispensabile per la buona riuscita degli esperimenti.

Molti giorni prima di procedere alle ricerche, sottoponevo gli animali a dieta mista consistente in carne di cavallo bollita e pane bianco. La carne si somministrava alle ore 17 ed il pane alle ore 7. L'acqua la lasciavo bere a volontà, essendo ormai chiaramente provato che la sua ingestione, anche in forti dosi, non modifica per nulla la secrezione biliare. Inoltre ho prima abituati i cani a rimanere per delle ore nell'apparecchio di sospensione, essendo noto che anche dalla tranquilità dell'animale dipende la buona riuscita dell'esperimento. La bile veniva raccolta introducendo nel tragitto fistoloso un tubo di vetro terminante in un recipiente pure di vetro, e la raccolta della bile si iniziava un'ora prima che cominciasse il periodo sperimentale. La fistola veniva tenuta accuratamente pulita.

Con tutte queste cautele ho potuto ottenere dei risultati sperimentali costanti, e gli animali, salvo una sola eccezione, si sono mantenuti in ottime condizioni di salute ancora per alcuni mesi dopo cessate le esperienze.

Dopo avere raccolto per alcuni giorni la bile, ed assicuratomi della sua composizione costante, somministravo all'animale la sostanza medicamentosa per uno o più giorni, e continuavo ancora, durante parecchio tempo, la raccolta e l'esame della bile secreta.

Di ogni raccolta di bile determinavo la quantità, il peso specifico, il residuo secco, il residuo dell'estratto alcoolico, le ceneri, la viscosità, la conducibilità elettrica, la pressione osmotica e la tensione superficiale.

Ho determinato il peso specifico facendo uso di un picnometro Sprengel-Ostwald: la viscosità con un viscosimetro a capillare verticale Ostwald alla temperatura di 39° C. adoperando 5 cc di

bile ; la pressione osmotica con l'apparecchio di BECKMANN ; la tensione superficiale con lo stalagmometro di TRAUBE alla temperatura di 20° C. ; la conducibilità elettrica col noto metodo di KOHLRAUSCH alla temperatura di 37° C. Il residuo secco venne determinato usando sempre la stessa quantità di bile mantenendola alla temperatura di 100° C. fino a costanza di peso. L'incenerimento, per la determinazione delle ceneri, venne eseguito in un fornello elettrico. Le costanti chimico-fisiche e tutti gli altri dati riportati nelle tabelle, sono stati determinati dopo avere lasciato riposare la bile in ambiente fresco per 18 ore e fuori dal contatto dell'aria.

Riporto nelle seguenti tabelle i risultati delle esperienze eseguite.

Esp. I^a. — *Cagna di Kg. 8. La dieta alla quale l'animale è stato sottoposto prima di iniziare il periodo sperimentale e per tutto il tempo della durata di questo, è la seguente: ore 7 gr. 200 di pane bianco; ore 17 gr. 200 di muscolo cotto di cavallo; acqua a volontà. La bile, durante l'intero periodo sperimentale, veniva raccolta dalle ore 10 alle ore 15*

Giorno	Quantità in cc	p s. a + 15° c	Residuo secco % in gr.	Residuo secco totale in gr.	Ceneri % in gr	Totale Ceneri in gr.	H^2O % in gr.	H^2O Totale in gr.	Osservazioni
1	30	1 0180	5 8828	1 7648	0 9780	0 2934	94.1172	28,2351	
3	29	1 0179	5,6580	1.6408	0.9680	0 2807	94,3420	27,3592	
5	25	1 0170	5,0060	1 2515	0,9000	0 2250	94 9940	23.7485	Alle ore 9 somministro per boc a gr. 0,60 di estratto idroalcoolico di boldo
7	33	1 0163	4 5240	1,4929	0 8080	0,2666	95 4760	31.5070	
9	30	1 0175	5.4215	1,6264	0 9368	0 2810	95.5785	28 3735	
11	31	1 0177	5,6100	1.7391	0 9520	0.2951	94,3900	29 2602	Alla fine del periodo sperimentale, l'animale pesava kg. 8 200.

Esp. II^a. — *Cagna di Kg. 9,100 L'animale è stato sottoposto alla seguente dieta durante tutto il periodo sperimentale: ore 7, gr 200 di pane bianco; ore 17, gr. 100 di pane bianco e gr. 200 di muscolo cotto di cavallo; acqua a volontà La bile veniva raccolta dalle ore 10 alle ore 15.*

Giorno	Quantità in cc.	p. s. a + 15° c.	Residuo secco °/o in gr.	Residuo secco totale in gr	Ceneri °/o in gr.	Totale ceneri in gr.	H_2O °/o in gr.	Tensione (*) superficiale γ	Osservazioni
1	28	1,0151	4,0900	1,1452	0,8020	0,2245	95,9100	5,165	
3	31	1,0154	4,3800	1,3580	0,8035	0,2490	95,6200	5,142	
5	33	1,0158	4,0500	1,3365	0,8047	0,2655	95,9500	5,119	
6	25	1,0146	3,1800	0,7950	0,7400	0,1850	96,8200	4,957	Alle ore 9 si somministrano per via orale cc. 10 di estratto fluido di boldo.
8	19	1,0185	6,2200	1,1818	0,8900	0,1691	93,7800	5,199	
11	27	1,0167	5,4300	1,4561	0,8135	0,2226	94,5700	5,124	
13	30	1,0100	5,0000	1,5018	0,8320	0,2496	94,9940	5,143	Alla fine del periodo sperimentale, l'animale pesa kg. 9 200.

(*) La determinazione della costante γ è stata eseguita mediante la formula di Traube.

Esp. III^b. — *Cagna dell'esperienza precedente, di Kg. 9,200. Alimentata con gr. 200 di* **pane bianco** *alle ore 7 e gr. 200 di* **carne cotta** *di cavallo alle ore 17. La bile viene raccolta dalle ore 10 alle ore 15.*

Giorno	Quantità in cc.	p. s. a + 15° c.	Residuo secco °/o in gr.	Residuo secco totale in gr.	Residuo dell'estratto alcoolico °/o in gr.	Ceneri °/o in gr.	Totale ceneri in gr.	H^2O °/o in gr.	Viscosità (*) η 39°	Conducibilità elettrica K 37°	Δ	Tensione superficiale γ	Osservazioni
1	25	1,0172	5,0600	1,2650	3,7120	0,9160	0,2290	94,9400	1,500	161×10^{-4}	—0°,625	5,242	
3	29	1,0162	4,1600	1,2064	2,8100	0,8640	0,2505	95,8400	1,483	170×10^{-4}	—0°,615	5,207	
5	29	1,0160	4,2080	1,2203	2,8680	0,8480	0,2459	95,7920	1,530	176×10^{-4}	0°,620	5,169	
8	28	1,0160	4,8580	1,3602	3,4360	0,8200	0,2296	95,2420	1,417	167×10^{-4}	—0°,605	5,045	Alle ore 9 si somministrano per bocca cc 7 di estr. fluido di boldo.
10	27	1,0161	4,1760	1,1275	3,1760	0,8200	0,2214	95,8240	1,345	165×10^{-4}	—0°,610	5,005	Idem
12	26	1,0156	4,4960	1,1690	3,0940	0,8341	0,2169	95,5040	1,380	163×10^{-4}	— 0°,620	5,051	
15	19	1,0185	6,5200	1,2398	5,1560	0,7280	0,1383	93,4800	1,465	153×10^{-4}	—0°,605	5,283	
17	21	1,0179	5,4960	1,1541	4,0560	0,7060	0,1482	94,5040	1,450	154×10^{-4}	— 0°,610	5,196	
19	26	1,0169	5,3100	1,3100	3,7720	0,8189	0,2120	94,6000	1,450	161×10^{-4}	—0°,610	5,318	
22	28	1,0165	4,5620	1,2773	3,6215	0,8455	0,2367	95,4380	1,465	164×10^{-4}	—0°,615	5,164	
24	29	1,0161	4,4325	1,2854	3,1025	0,8621	0,2500	95,5675	1,460	165×10^{-4}	—0°,620	5,262	
26	28	1,0164	4,4500	1,2469	3,4215	0,8721	0,2441	95,5500	1,498	167×10^{-4}	—0°,615	5,229	

(*) Il valore η è stato calcolato con la formula di Mayer.

Esp. IVª. — *Cane di Kg. 8. Alimentato con gr. 300 di pane bianco alle ore 7 e gr. 200 di carne cotta di cavallo alle ore 17. La bile si raccoglie dalle ore 10 alle ore 15.*

Giorno	Quantità in cc.	p. s. a + 15° C.	Residuo secco % in gr.	Residuo secco totale in gr.	Residuo dell'estratto alcoolico % in gr.	Ceneri % in gr.	Totale ceneri in gr.	H_2O % in gr.	Viscosità η 39°	Conducibilità elettrica K 37°	Δ	Tensione superficiale γ	Osservazioni
1	23	1,0167	4,8360	1,1120	3,5915	0,8765	0,2115	95,1640	1,413	169×10^{-4}	$-0^0{,}590$	5,108	
3	24	1,0164	5,5960	1,3430	4,0110	0,8880	0,2131	94,4040	1,380	179×10^{-4}	$-0^0{,}635$	5,090	
5	18	1,0166	6,3080	1,1354	4,3691	1,1250	0,2025	93,6920	1,430	175×10^{-4}	$-0^0{,}615$	5,067	
7	24	1,0165	5,2890	1,2685	3,9640	0,9000	0,2160	94,7110	1,465	175×10^{-4}	$-0^0{,}615$	5,099	
11	37	1,0136	3,5800	1,3260	2,6400	0,6200	0,2296	96,4200	1,241	168×10^{-4}	$-0^0{,}595$	4,952	Nei giorni 8-9-10 si somministra quotidianamente per bocca 1 gr. di estr. idroalcoolico di boldo.
14	20	1,0136	3,9140	0,7828	3,0720	0,7828	0,1568	96,0860	1,327	166×10^{-4}	$-0^0{,}595$	5,052	
17	24	1,0141	4,2400	1,0176	3,7920	0,8880	0,2131	95,7600	1,388	173×10^{-4}	$-0^0{,}605$	5,079	
21	23,5	1,0162	4,4000	1,0340	3,8900	0,8980	0,2112	95,6000	1,395	174×10^{-4}	$-0^0{,}615$	5,146	
23	23	1,0165	5,3100	1,2213	3,9950	0,8850	0,1935	94,6900	1,410	176×10^{-4}	$-0^0{,}620$	5,131	Peso dell'animale Kg. 8,750.

Esp. III[a]. — *Cagna dell'esperienza precedente, di Kg. 9,200. Alimentata con gr. 200 di pane bianco alle ore 7 e gr. 200 di carne cotta di cavallo alle ore 17. La bile viene raccolta dalle ore 10 alle ore 15.*

Giorno	Quantità in cc.	p. s. a + 15° c.	Residuo secco °/° in gr.	Residuo secco totale in gr.	Residuo dell'estratto alcoolico °/° in gr.	Ceneri °/° in gr.	Totale ceneri in gr.	H^2O °/° in gr.	Viscosità (*) η 39°	Conducibilità elettrica K 37°	Δ	Tensione superficiale γ	Osservazioni
1	25	1,0172	5,0600	1,2650	3,7120	0,9160	0,2290	94,9400	1,500	161×10^{-4}	—0°,625	5,242	
3	29	1,0162	4,1600	1,2064	2,8100	0,8640	0,2505	95,8400	1,483	170×10^{-4}	—0°,615	5,207	
5	29	1,0160	4,2080	1,2203	2,8680	0,8480	0,2459	95,7920	1,530	176×10^{-4}	0°,620	5,169	
8	28	1,0160	4,8580	1,3602	3,4360	0,8200	0,2296	95,2420	1,417	167×10^{-4}	- 0°,605	5,045	Alle ore 9 si somministrano per bocca cc 7 di estr. fluido di boldo.
10	27	1,0161	4,1760	1,1275	3,1760	0,8200	0,2214	95,8240	1,345	165×10^{-4}	- 0°,610	5,005	Idem
12	26	1,0156	4,4960	1,1690	3,0940	0,8341	0,2169	95,5040	1,380	163×10^{-4}	- 0°,620	5,051	
15	19	1,0185	6,5200	1,2398	5,1560	0,7280	0,1383	93,4800	1,465	153×10^{-4}	—0°,605	5,283	
17	21	1,0179	5,4960	1,1541	4,0560	0,7060	0,1482	94,5040	1,450	154×10^{-4}	- 0°,610	5,196	
19	26	1,0169	5,3100	1,3100	3,7720	0,8189	0,2129	94,6900	1,450	161×10^{-4}	—0°,610	5,318	
22	28	1,0165	4,5620	1,2773	3,6215	0,8455	0,2367	95,4380	1,465	164×10^{-4}	—0°,615	5,164	
24	29	1,0161	4,4325	1,2854	3,1025	0,8621	0,2500	95,5675	1,460	165×10^{-4}	—0°,620	5,262	
26	28	1,0164	4,4500	1,2469	3,4215	0,8721	0,2441	95,5500	1,498	167×10^{-4}	—0°,615	5,229	

(*) Il valore η è stato calcolato con la formula di Mayer.

Esp. IV^a^. — *Cane di Kg. 8. Alimentato con gr. 300 di pane bianco alle ore 7 e gr. 200 di carne cotta di cavallo alle ore 17. La bile si raccoglie dalle ore 10 alle ore 15.*

Giorno	Quantità in cc.	p. s. a + 15° C.	Residuo secco % in gr.	Residuo secco totale in gr.	Residuo dell'estratto alcoolico % in gr.	Ceneri % in gr.	Totale ceneri in gr.	H_2O % in gr.	Viscosità η 39°	Conducibilità elettrica K 37°	Δ	Tensione superficiale γ	Osservazioni
1	23	1,0167	4,8360	1,1120	3,5915	0,8765	0,2115	95,1640	1,413	169×10^{-4}	$-0^{0},590$	5,108	
3	24	1,0164	5,5960	1,3430	4,0110	0,8880	0,2131	94,4040	1,380	179×10^{-4}	$-0^{0},635$	5,090	
5	18	1,0166	6,3080	1,1354	4,3691	1,1250	0,2025	93,6920	1,430	175×10^{-4}	$-0^{0},615$	5,067	
7	24	1,0165	5,2890	1,2685	3,9640	0,9000	0,2160	94,7110	1,465	175×10^{-4}	$-0^{0},615$	5,099	
11	37	1,0136	3,5800	1,3260	2,6400	0,6200	0,2296	96,4200	1,241	168×10^{-4}	$-0^{0},595$	4,952	Nei giorni 8-9-10 si somministra quotidianamente per bocca 1 gr. di estr. idroalcoolico di boldo.
14	20	1,0136	3,9140	0,7828	3,0720	0,7828	0,1568	96,0860	1,327	166×10^{-4}	$-0^{0},595$	5,052	
17	24	1,0141	4,2400	1,0176	3,7920	0,8880	0,2131	95,7600	1,388	173×10^{-4}	$-0^{0},605$	5,079	
21	23,5	1,0162	4,4000	1,0340	3,8900	0,8980	0,2112	95,6000	1,395	174×10^{-4}	$-0^{0},615$	5,146	
23	23	1,0165	5,3100	1,2213	3,9950	0,8850	0,1935	94,6900	1,410	176×10^{-4}	$-0^{0},620$	5,131	Peso dell'animale Kg. 8,750.

Esp. V^a — *Cane di Kg. 9. Nutrito giornalmente con gr. 100 di pane bianco alle ore 7 e gr. 200 di carne cotta di cavallo e gr. 200 di pane bianco alle ore 17; acqua a volontà.*
La raccolta della bile viene fatta dalle ore 10 alle ore 15.

Giorno	Quantità in cc.	p. s. a + 15°C.	Residuo secco °/o in gr.	Residuo secco totale in gr.	Residuo dell estratto alcoolico °/o	Ceneri °/o in gr.	Totale ceneri in gr.	H^2O °/o in gr.	Osservazioni
1	22	1,0158	5,3480	1,1765	4,2520	0,8000	0,1760	94,6520	
3	23	1,0158	5,4100	1,2442	4,0210	0,8215	0,1889	94,5900	
7	25	1,0143	4,1200	1,0300	3,1800	0,7850	0,1942	95,8800	Nei giorni 4-5-6 si somministrano per bocca quotidianamente mmg. 20 di boldina.
9	21	1,0149	4 3615	0.9159	3 0150	0,7935	0,1666	95,6385	
11	21	1,0153	4.7910	1,0061	3,6215	0 7821	0,1642	95,2090	
13	23	1,0153	4,6158	1,0616	3,6550	0,8100	0,1863	95,3842	
15	24	1,0155	5,1020	1,2244	4,1863	0,8000	0,1920	94,8980	
17	23	1,0154	5,3520	1,2309	4,2065	0,8327	0,1915	94,6480	Al termine dell' esperienza, l'animale pesa Kg. 8,700.

I risultati ottenuti dalle esperienze si possono così riassumere:

Quantità della bile. — In seguito alla somministrazione dei preparati di boldo non si è ottenuta una modificazione spiccata per ciò che riguarda la quantità della bile secreta, poichè, mentre nelle tre prime esperienze si è osservata diminuzione, nella esp. IV^a si è notato, al contrario, rilevante aumento della secrezione biliare. Si noti che in questa esperienza ho usata una dose piuttosto alta di estratto idroalcoolico di boldo e la somministrazione si è fatta per tre giorni consecutivi. Anche la boldina, introdotta per via orale alla dose di 20 mmg pro die, ha dato luogo ad un leggero aumento della quantità di bile emessa.

Densità. — La densità della bile, in tutte le esperienze eseguite, è sempre diminuita in modo costante. Nella esp. III^a la diminuzione del peso specifico non è avvenuta immediatamente, ma qualche tempo dopo la somministrazione del medicamento. Cessata l'azione

del boldo, il peso specifico della bile ritorna immediatamente al suo valore normale.

Residuo secco. — Il residuo secco della bile, tanto percentuale come totale, è stato sempre modificato in modo costante. In tutte le esperienze eseguite si è notata evidente diminuzione della quantità di residuo secco. Anche questo dato ritorna in breve tempo al suo valore normale col cessare la somministrazione del medicamento.

Residuo dell'estratto alcoolico. — Questo dato ha subito le stesse modificazioni osservate nel residuo secco, vale a dire si è verificata una diminuzione dei costituenti biliari solubili nell'alcool.

Ceneri. — Anche le ceneri si mostrano diminuite in seguito all'azione dei preparati di boldo.

Costanti chimico-fisiche. — Interessanti si sono dimostrate le modificazioni chimico-fisiche subite dalla bile in seguito alla somministrazione dei preparati farmaceutici di boldo. La viscosità della bile diminuisce notevolmente, e cessata la somministrazione del medicamento, ritorna gradatamente verso il suo valore normale, per raggiungere il quale occorrono però alcuni giorni. Così pure si è notata diminuzione evidente della conducibilità elettrica, e della tensione superficiale: la pressione osmotica è lievemente diminuita. Anche queste costanti chimico-fisiche sono gradatamente e lentamente ritornate al loro valore normale col sospendere la somministrazione dei preparati di boldo.

*
* *

Osservando nel loro insieme i risultati delle esperienze sopra riportate, si nota anzitutto, che il boldo non può essere considerato come una sostanza colagoga, una sostanza cioè atta ad indurre aumento della quantità di bile secreta, unitamente ad una maggiore ricchezza di costituenti chimici di essa. Infatti, oltre ad avere notato una vera incostanza (come già dimostrarono PREVOST e BINET [1]) nell'aumento della secrezione biliare, aumento osservato in modo evidente una sola vòlta sopra cinque esperienze eseguite, si è avuta costante e notevole diminuzione dell'estratto secco, delle ceneri e dei componenti solubili nell'alcool.

Degne di nota si sono mostrate pure le modificazioni delle costanti chimico-fisiche della bile. Per influenza dei preparati di boldo, la bile diventa meno viscosa e questa diminuzione della viscosità non va sempre di pari passo con la quantità di sostanze solide contenute nella

---

(1) PREVOST et BINET l. c.

bile, poichè alle volte, possiamo osservare che il valore della viscosità continua a mantenersi basso anche dopo che il residuo secco è ritornato al suo valore normale (Esp. III a).

Anche il valore della tensione superficiale diminuisce, sebbene in modo lieve e ritorni al valore primitivo in un tempo relativamente breve.

[A proposito di questa diminuzione della tensione superficiale della bile, devo fare notare che, secondo le ricerche di BILLARD e DIEULAFÉ (1), l'aggiunta di sali biliari fa abbassare la tensione superficiale della bile tanto in vitro quanto in vivo e così pure si verifica con l'aggiunta di soluzione di NaCl al 7 %. Dalle loro numerose esperienze risulta che la tensione superficiale della bile non è solo funzione del suo contenuto in sali biliari, ma anche in sali minerali, specialmente cloruro di sodio. Ora nelle mie esperienze, non si può spiegare la diminuzione della tensione superficiale osservata, con un aumento di sali biliari o minerali, perchè a questa spiegazione si oppongono la diminuzione contemporanea delle ceneri, del residuo dell'estratto alcoolico e della conducibilità elettrica, ma piuttosto con una diminuzione della cosidetta *mucina* della bile, che come risulta dalle esperienze di PAIJKULL (2) deve ritenersi un nucleoproteide, ed un nucleo-istone, almeno in parte, secondo GALDI (3). Che questo nucleoproteide diminuisca nella bile del cane in seguito alla somministrazione di preparati di boldo, lo dimostra il forte abbassamento della viscosità, oltre che l'aspetto poco filante che essa presenta. Secondo BOTTAZZI (4) la grande viscosità della bile del cane in confronto a quella di altri animali (bue), sarebbe appunto dovuta alla presenza di quantità notevoli di questo nucleoproteide.

Difatti, ho potuto osservare che se alla bile di cane o di bue si toglie una parte del nucleoproteide, precipitandolo con piccolissime quantità di acido acetico, la viscosità diminuisce proporzionalmente alla quantità di nucleoproteide precipitato ed inoltre la tensione superficiale diminuisce col diminuire della quantità di nucleoproteide presente nella bile; perciò credo, dopo il risultato di queste ricerche di poter asserire che nelle esperienze, eseguite sui cani e sopra riportate, la diminuzione della tensione superficale della bile, dopo la som-

(1) BILLARD et DIEULAFÉ. *Comp. R. de la Soc. de Biol.* Tom. 54; pg. 245, 405, 606; 1902.

(2) L. PAIJKULL. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XII; S. 196; 1888.

(3) F. GALDI. *Intorno alla sostanza mucoide della bile.* Il Morgagni, 1907.

(4) FIL. BOTTAZZI. *L'Orosi.* Anno XX; pg. 253; 1897.

ministrazione dei preparati di boldo, dipende da una diminuzione del nucleoproteide *mucina* in essa contenuto].

La conducibilità elettrica segue la curva delle ceneri.

Tutti questi fatti osservati, se non stanno a favore di una azione colagoga del boldo, dimostrano però che questa sostanza medicamentosa non si mostra inattiva di fronte alla secrezione biliare, agendo essa in modo da produrre una maggiore fluidità della bile, così che questa modificazione ci può spiegare i buoni risultati ottenti nella clinica somministrando il boldo nelle varie malattie epatiche e delle vie biliari, specialmente nella calcolosi epatica e nella angiocolite catarrale cronica.

AUTORIASSUNTO.

L'A. studia quale influenza i preparati farmaceutici di boldo e la boldina siano capaci di esercitare sulla secrezione della bile. Le sue ricerche sono state eseguite sopra cani operati di fistola biliare completa, somministrando ad essi, per via orale, la sostanza medicamentosa a dose non elevata, sia per una sola volta sia continuatamente per alcuni giorni. Osserva le modificazioni subite dalla bile e precisamente le variazioni della quantità eliminata, del peso specifico, del residuo secco, del residuo dell'estratto alcoolico, del contenuto in ceneri, del contenuto in acqua, della viscosità, conducibilità elettrica, pressione osmotica e tensione superficiale.

Dal complesso delle esperienze eseguite, nota che la variazione della quantità di bile eliminata, non si manifesta costantemente nello stesso senso, potendosi osservare alcune volte aumento, altre volte diminuzione, oppure nessuna modificazione degna di nota. Ciò concorda con le osservazioni eseguite, fino dal 1888, da PREVOST e BINET.

Gli altri dati presi in esame hanno invece sempre dimostrata una influenza indotta dal medicamento, e precisamente è stata notata dall'A. diminuzione del residuo secco, del residuo dell'estratto alcoolico, delle ceneri, aumento dell'acqua, diminuzione della densità, viscosità, conducibilità elettrica, tensione superficiale, e diminuzione lieve della pressione osmotica. Tutti fatti questi che dimostrano come, in seguita all'azione dei preparati di boldo, la bile diventi meno ricca di componenti in essa contenuti ed inoltre più fluida.

Col tempo, dopo la soppressione della sostanza medicamentosa, la bile riprende i suoi caratteri normali.

Da esperienze eseguite in vitro dall'A., risulta, che la diminuzione della viscosità e della tensione superficiale osservata negli animali, dipende, con tutta probabilità, da una diminuzione del nucleoproteide mucina.

Ueber die Wirkung des Aethylalkohols auf das isolierte und überlebende Säugetierherz

von

Yas. Kuno.

Die Frage, ob die Wirkung des Alkohols auf das Herz eine lähmende oder erregende ist, scheint bisher noch nicht genügend geklärt zu sein. In dieser Richtung hat Zimmerberg (1) zuerst Versuche ausgeführt und ist dabei zu dem Resultat gekommen, dass der Alkohol auf das Herz wie auf verschiedene andere Organe schädlich wirkt.

Nach ihm waren es Maki (2), Dreser (3), Dieballa (4), Bandler (5) und neuerdings Dold (6), die bei ähnlichen Versuchen zu demselben Resultat gekommen sind. Maki, Dreser, Dieballa und Dold haben gleich Zimmerberg auch ihre Versuche an Froschherzen ausgeführt. Dreser hat bei einem Durchspülungsversuche unter Anwendung einer Flüssigkeit, bestehend aus 25 cc Blut und 0,015 g Alkohol, die lähmende Wirkung des Alkohols auf's Herz bestätigt gefunden, von einer nur einmaligen Abweichung abgesehen. Dieballa hat seine Versuche mit der Albanese'schen Kochsalzgummi-

(1) Zimmerberg, *Untersuchung über den Einfluss des Alkohols auf die Tätigkeit des Herzens*. Inaug. Dissert. Dorpat, 1869.

(2) Maki, *Ueber den Einfluss des Kamphers, Koffeins und Alkohols auf das Herz*. Diss. Strassburg, 1884.

(3) Dreser, *Ueber Herzarbeit und Herzgifte*. Arch. f. experim. Path. und Pharm. Bd. 24, S. 236, 1888.

(4) Dieballa, *Ueber die quantitative Wirksamkeit verschiedener Stoffe der Alkohol- und Chloroformgruppe auf das Froschherz*. Arch. f. experim. Path. und Pharm. Bd. 34, S. 137, 1894.

(5) Bandler, *Wirkungen des elektrischen Stromes und von Herzgiften auf das isolierte Säugetierherz*. Arch. f. experim. Path. und Pharm. Bd. 34, S. 392, 1894.

(6) Dold, *Ueber die Wirkung des Aethylalkohols und verschiedener Alkohole auf das Froschherz*. Pflüger's Arch. Bd. 112, S. 600, 1906.

lösung ausgeführt und hat festgestellt, dass eine 0,144 % Alkohollösung die Herztätigkeit überhaupt nicht beeinflusst ; es tritt erst eine Abnahme ein, wenn man eine doppelt so starke Lösung durchströmen lässt. Der vollständige Stillstand des Herzens trat aber in 2-3 Sekunden ein, sobald er eine 9,45 % Lösung zur Durchspülung verwandte. BANDLER machte Versuche an Daphnienherzen ; auch durch ihn ist die giftige Wirkung des Alkohols erneut bewiesen worden. Das Resultat von DOLD weicht von denen der angeführten Autoren etwas ab. Er konstatierte an den mit alkoholischer Lösung umspülten oder durchspülten Froschherzen eine vorübergehende Erregung der Herztätigkeit.

WOOD und HOYT (1) sind bei ihren Versuchen an Froschherzen zu anderen Resultaten gelangt. Nach ihrer Mitteilung hat die Herzkraft zugenommen, als sie für die Durchspülung eine 0,25-0,5 % alkoholhaltige Nährflüssigkeit verwandten, während eine Lähmung der Herztätigkeit erst eintrat, als der Alkoholgehalt der Flüssigkeit verstärkt wurde.

An Warmblüterherzen sind auch viele derartige Versuche angestellt worden. So hat NEWEL MARTIN (2) an Hundeherzen beobachtet, dass die Kraft des Herzens abgeschwächt wurde, wenn das darin zirkulierende Blut 0,51 % Alkohol enthielt, zuweilen genügt aber schon 1/4 %. Dagegen hat BOCK (3) mit seiner eigenen Versuchsmethode festgestellt, dass eine relativ grosse Alkoholmenge keinen so bemerkbaren Einfluss auf das Herz hat. BOTSCHAROV (4) hat nach der Langendorff'schen Methode an Kaninchenherzen gefunden, dass der Alkohol bei 1 zu 2000 bis 1 zu 1000 der Salzlösung so gut wie nicht wirkt, jedoch bei einer Lösung von 1 : 133 binnen 20 Minuten den Stillstand des Herzschlages mit sich bringt. KOCHMANN (5) hat in dieser Richtung sehr eingehende Versuche gemacht und diesen die Bock-Hering'sche Methode und die Langendorff'sche zu Grunde gelegt, wobei er an der letzteren mehrere Verbesserungen vorgenommen hat. Zur letzteren Methode hat er eine Nährflüssigkeit, aus gleichen Mengen des Blutes und der Ringer'schen Lösung bestehend, ge-

(1) WOOD und HOYT, *A research upon the action of alcohol upon the circulation*. Univers. of Pennsylv. med. Bull. 18. 5, 1905.

(2) NEWEL MARTIN, *Studie from the Biological Laboratry of the John. Hopkins University*, vol. 2, p. 477, 1898.

(3) BOCK, *Untersuchungen verschiedener Gifte auf das isolierte Säugetierherz*. Arch. f. experim. Path. und Pharm. Bd. 41, S. 158, 1898.

(4) BOTSCHAROV, *Pharmakologische Untersuchungen des isolierten Warmblüterherzens*. Bolnitaia Gazeta Botkina, 1901, S. 1065.

(5) KOCHMANN, *Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz*. Arch. internat. de pharmac. et de thérap. vol. 13, p. 329, 1904.

braucht und dabei beobachtet, dass der Alkohol in 0,4 % Stärke die Abschwächung der Herztätigkeit zur Folge gehabt hat, bei Anwendung einer 2 % Alkohollösung war in 10 Minuten der diastolische Stillstand der Herzens herbeigeführt. Bei Befolgung der Hering'schen Methode erschien die schädigende Wirkung erst, wenn man 2 cc 10 % Alkohol injiziert hatte (diese Menge des Alkohols in Prozent umgerechnet ist gleich 8 %). Die letale Dosis beträgt 2 % nach der Langendorff'schen Methode und die nach der Bock-Hering'schen ist doppelt so gross, nämlich 4 %. Kürzlich hat BACKMANN (1), der seine Versuche an Kaninchenherzen mit der Locke'schen Lösung gemacht hat, bewiesen, dass der Alkohol schon bei einer Stärke von 0,1 % auf die Grösse sowie auf die Frequenz des Herzschlages abschwächend wirkt und bei 0,5 % oft Alternans eintritt. Daraus hat er geschlossen, dass der Alkohol keine erregende oder ernährende Wirkung hat.

Die oben angeführten Versuche haben meist denselben Schluss zur Folge gehabt, der die schädigende Wirkung des Alkohols bestätigt. Die Autoren, die seine erregende Wirkung behaupten, befinden sich in der Minorität. Zur letzteren Kategorie kann man zuerst LOEB (2) und BACHEM (3) zählen. LOEB hat an Kaninchenherzen bei Anwendung einer 0,16-0,3 % alkoholhaltigen Blutkochsalzlösung dreimal unter 11 Experimenten die deutliche Anregung der Herztätigkeit wahrgenommen, während sie gelähmt wurde, als er eine über 1 % Alkohollösung benutzte. BACHEM hat nach der Bock'schen Methode das Herz unabhängig von anderen Organen gemacht und bei Einspritzung von 0,25-0,2 cc Alkohol in den isolierten Kreislauf eine Erhöhung des Blutdrucks um 6 mm Hg gefunden. Diese Alkoholmenge ist umgerechnet gleich 0,2 %, also stimmt sie fast mit der Konzentration überein, bei welcher LOEB die Erregung gefunden hat. Auch DIXON (4) konnte bei den Durchspülungsversuchen des Kaninchenherzens die erregende Wirkung des verdünnten Alkohols (0,05-0,3 %) konstatieren. Dieselbe tritt nach ihm, besonders an solchen Herzen zu Tage, die nach längerer Durchspülung mit glukosefreier Salzlösung sehr deutlich abgeschwächt waren, während bei frischen,

(1) BACKMANN, *Die Wirkung des Aethylalkohols auf das isolierte und überlebende Säugetierherz*. Skand. Arch. Bd. 18, S. 332, 1906.

(2) LOEB, *Die Wirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz*. Arch. f. experim. Path. und Pharm. Bd. 52, S. 459, 1905.

(3) BACHEM, *Ueber die Blutdruckwirkung kleiner Alkoholgaben bei intravenöser Injektion*. Arch. intern. de pharmac. et de thérap. vol. 14, p. 437, 1905.

(4) DIXON, *The action of alcohol on the circulation*. Journ. of physiol. vol. 35, p. 346, 1907.

kräftig arbeitenden Herzen eine solche erregende Wirkung nur wenig oder kaum beobachtet wurde.

Dieser Alkoholfrage ist man auch von klinischer Seite mehrfach nähergetreten, und auch hier stimmen die Resultate nicht überein.

Was die Frequenz des Herzschlages anbelangt, so gehen die Behauptungen vieler Autoren auseinander: ZIMMERBERG, DIEBALLA, MAKI und FINKELNBURG [1] haben keine Veränderung der Herzfrequenz, MARTIN, BANDLER, BACKMANN, KOCHMANN und BACHEM eine Verminderung der Frequenz und TSCHESCHICHIN [2], RUGE [3], PARKES-WOLLOWITZ [4] und SWIENTOCHOVSKI [5] eine Zunahme der Frequenz gefunden. LICHTENFELLS-FRÖHLICH [6] und DOLD behaupten, dass die Herzfrequenz durch die alkoholhaltige Lösung zuerst zunimmt, sich dann aber vermindert. Nach DIXON übt der verdünnte Alkohol keinen Einfluss auf die Frequenz aus. Die retardierende Wirkung des konzentrierten Alkohols, die er beobachtete, schreibt er einer Erregung des verlängerten Marks zu. Nur bei abgeschwächten Herzen soll der verdünnte Alkohol (0,1 %) eine Frequenzzunahme bewirken.

Schon bei Durchsicht der vorhandenen Literatur fallen einem die vielen Angaben in Bezug auf diese Alkoholfrage auf, und man kann wohl mit Recht sagen, dass die Frage bis jetzt noch nicht gelöst ist. Am heikelsten ist die Frage, ob kleine Mengen des Alkohols eine erregende Wirkung auf das Herz ausüben oder nicht. Die Wichtigkeit dieser Frage einerseits und die Unstimmigkeit der bisher gewonnenen Resultate andererseits haben mir zu den Versuchen, über die ich im Nachstehenden berichten werde, Veranlassung gegeben.

I. — Das Ziel und die Anordnung des Versuchs.

Es handelt sich um Durchspülungsversuche an Warmblüterherzen mit dem bekannten WOHLGEMUTH'schen Apparat [7]. Vorausschicken

---

(1) FINKELNBURG, *Einfluss des Alkohols auf den Hirn und Rückenmarksdruck*. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 80, S. 130, 1904.

(2) TSCHESCHICHIN, *Zur Lehre von der tierischen Wärme*. Arch. f. Anat. und Physiol. 1866, S. 151.

(3) RUGE, *Wirkung des Alkohols auf den tierischen Organismus*. Virchow's Arch. Bd. 40, S. 252, 1870.

(4) PARKES-WOLLOWITZ, *Experiments on the action of red Bordeaux wine on the human body*. Proc. roy. Soc. London, 1870 I, p. 73.

(5) SWIENTOCHOVSKI, *Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Blutzirkulation*. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 46, S. 284, 1902.

(6) LICHTENFELLS-FRÖHLICH, *Beobachtungen über die Gesetze des Ganges der Pulsfrequenz und der Körperwärme in den normalen Zuständen sowie unter dem Einflusse bestimmter Ursachen*. Wiener Denkschriften Bd. 3, Abt. 2, S. 113, 1852.

(7) WOHLGEMUTH, *Zur Methodik der Herzdurchblutung im Langendorff'schen Apparat*. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 21, S. 828, 1907.

möchte ich, dass ich an ihm einige notwendige Aenderungen habe vornehmen müssen. Ich habe den zwei Reservoirflaschen eine dritte hinzugefügt : die eine zur Aufnahme der normalen Nährflüssigkeit und die anderen zwei für den Aethylalkohol, dessen Stärke in beiden Flaschen verschieden ist. Die Leitungshähne habe ich entsprechend verändert (Fig. 1.). Wie man in Fig. 1. sieht, sind die Leitungshähne h1 und h2 dreiwegig, h1 ist mit der Flasche E1 einerseits und mit h2 andererseits verbunden, während h2 die Flaschen E2 und E3 verbindet. Die gewünschte Nährflüssigkeit, die in einer der Flaschen enthalten ist, kann so nach Belieben nach dem Herzen geleitet werden, wenn man die zwei oben genannten Hähne entsprechend dreht.

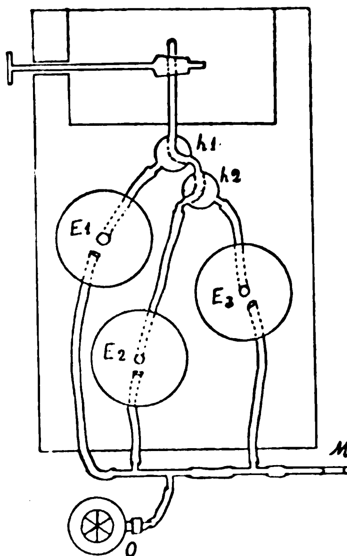


FIG. 1. — Schema des Wohlgemuth'schen Durchspülungsapparates.
Von oben angesehen.
h 1 u. h 2. = Dreiwegige Hähne.
E 1-3 = Reservoirflaschen für die Nährflüssigkeit.
O = Sauerstoff-Bombe.
M = Quecksilbermanometer.

Als Versuchstiere habe ich meist Kaninchen gebraucht ; die Tötung erfolgte durch Verblutung aus der Karotis. Beim Herausschneiden des Herzens, das äusserst vorsichtig zu geschehen hat, muss man darauf achten, dass man nie den Vorhof beschädigt. Das im Vorhof verletzte Herz gerät bei der Durchspülung sehr leicht in's Flimmern, und ist deshalb für das Experiment untauglich.

Die Herausnahme des Herzens ging so von statten, dass ich nur den Herzbeutel an der Herzspitze leicht umfasste und etwas in die

kräftig arbeitenden Herzen eine solche erregende Wirkung nur wenig oder kaum beobachtet wurde.

Dieser Alkoholfrage ist man auch von klinischer Seite mehrfach nähergetreten, und auch hier stimmen die Resultate nicht überein.

Was die Frequenz des Herzschlages anbelangt, so gehen die Behauptungen vieler Autoren auseinander: ZIMMERBERG, DIEBALLA, MAKI und FINKELNBURG (1) haben keine Veränderung der Herzfrequenz, MARTIN, BANDLER, BACKMANN, KOCHMANN und BACHEM eine Verminderung der Frequenz und TSCHESCHICHIN (2), RUGE (3), PARKES-WOLLOWITZ (4) und SWIENTOCHOVSKI (5) eine Zunahme der Frequenz gefunden. LICHTENFELS-FRÖHLICH (6) und DOLD behaupten, dass die Herzfrequenz durch die alkoholhaltige Lösung zuerst zunimmt, sich dann aber vermindert. Nach DIXON übt der verdünnte Alkohol keinen Einfluss auf die Frequenz aus. Die retardierende Wirkung des konzentrierten Alkohols, die er beobachtete, schreibt er einer Erregung des verlängerten Marks zu. Nur bei abgeschwächten Herzen soll der verdünnte Alkohol (0,1 %) eine Frequenzzunahme bewirken.

Schon bei Durchsicht der vorhandenen Literatur fallen einem die vielen Angaben in Bezug auf diese Alkoholfrage auf, und man kann wohl mit Recht sagen, dass die Frage bis jetzt noch nicht gelöst ist. Am heikelsten ist die Frage, ob kleine Mengen des Alkohols eine erregende Wirkung auf das Herz ausüben oder nicht. Die Wichtigkeit dieser Frage einerseits und die Unstimmigkeit der bisher gewonnenen Resultate andererseits haben mir zu den Versuchen, über die ich im Nachstehenden berichten werde, Veranlassung gegeben.

I. — Das Ziel und die Anordnung des Versuchs.

Es handelt sich um Durchspülungsversuche an Warmblüterherzen mit dem bekannten WOHLGEMUTH'schen Apparat (7). Vorausschicken

---

(1) FINKELNBURG, *Einfluss des Alkohols auf den Hirn- und Rückenmarksdruck*. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 80, S. 130, 1904.

(2) TSCHESCHICHIN, *Zur Lehre von der tierischen Wärme*. Arch. f. Anat. und Physiol. 1866, S. 151.

(3) RUGE, *Wirkung des Alkohols auf den tierischen Organismus*. Virchow's Arch. Bd. 40, S. 252, 1870.

(4) PARKES WOLLOWITZ, *Experiments on the action of red Bordeaux wine on the human body*. Proc. roy. Soc. London, 1870 I, p. 73.

(5) SWIENTOCHOVSKI, *Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Blutzirkulation*. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 46, S. 284, 1902.

(6) LICHTENFELS FRÖHLICH, *Beobachtungen über die Gesetze des Ganges der Pulsfrequenz und der Körperwärme in den normalen Zuständen sowie unter dem Einflusse bestimmter Ursachen*. Wiener Denkschriften Bd. 3, Abt. 2, S. 113, 1852.

(7) WOHLGEMUTH, *Zur Methodik der Herzdurchblutung im Langendorff'schen Apparat*. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 21, S. 828, 1907.

möchte ich, dass ich an ihm einige notwendige Aenderungen habe vornehmen müssen. Ich habe den zwei Reservoirflaschen eine dritte hinzugefügt : die eine zur Aufnahme der normalen Nährflüssigkeit und die anderen zwei für den Aethylalkohol, dessen Stärke in beiden Flaschen verschieden ist. Die Leitungshähne habe ich entsprechend verändert (Fig. 1.). Wie man in Fig. 1. sieht, sind die Leitungshähne h 1 und h 2 dreiwegig, h 1 ist mit der Flasche E 1 einerseits und mit h 2 andererseits verbunden, während h 2 die Flaschen E 2 und E 3 verbindet. Die gewünschte Nährflüssigkeit, die in einer der Flaschen enthalten ist, kann so nach Belieben nach dem Herzen geleitet werden, wenn man die zwei oben genannten Hähne entsprechend dreht.

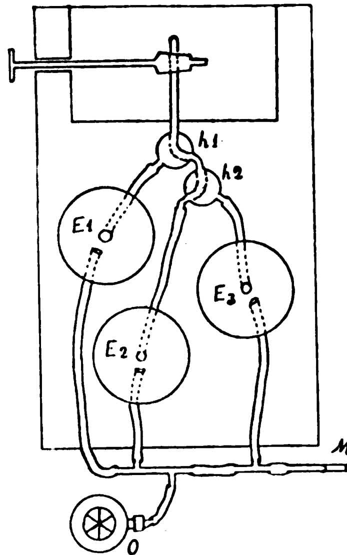


Fig. 1. — Schema des Wohlgemuth'schen Durchspülungsapparates. Von oben angesehen.
h 1 u. h 2. = Dreiwegige Hähne.
E 1-3 = Reservoirflaschen für die Nährflüssigkeit.
O = Sauerstoff-Bombe.
M = Quecksilbermanometer.

Als Versuchstiere habe ich meist Kaninchen gebraucht ; die Tötung erfolgte durch Verblutung aus der Karotis. Beim Herausschneiden des Herzens, das äusserst vorsichtig zu geschehen hat, muss man darauf achten, dass man nie den Vorhof beschädigt. Das im Vorhof verletzte Herz gerät bei der Durchspülung sehr leicht in's Flimmern, und ist deshalb für das Experiment untauglich.

Die Herausnahme des Herzens ging so von statten, dass ich nur den Herzbeutel an der Herzspitze leicht umfasste und etwas in die

Höhe hob und dann das ganze Herz ausserhalb des Beutels abschnitt. Nachdem ich das Herz aus dem Körper total herausgenommen hatte, schnitt ich vorsichtig den Beutel aus und legte es dann in die körperwarme Locke'sche Lösung. So lässt sich das fast intakte Herz leicht hantieren, ohne dass man es etwa mit den Fingern berührt. Seitdem ich mich an diese Methode gewöhnt hatte, übertrafen die Resultate meiner Versuche bei weitem meine Erwartungen.

Zur Nährflüssigkeit benutzte ich die Locke'sche Lösung. Davon habe ich eine doppelt stärkere Lösung in Bereitschaft behalten und im Beginn des Versuchs einerseits mit Aqua destillata allein, andererseits mit Aqua destillata und einem bestimmten Prozentsatz Alkohol gleichmengig verdünnt. Durch dieses Verfahren behält die Nährflüssigkeit mit oder ohne Alkohol versetzt die gleiche Quantität an Salzen.

Zur Registrierung des Herzschlages habe ich meist die Langendorff'sche Methode befolgt, einigemal habe ich auch die von Gottlieb-Magnus angewandt. Bei der Langendorff'schen Methode ist das Herz immer mit 0,5 g belastet ; den Druck der Durchspülungsflüssigkeit habe ich nur auf 40-60 mm-Hg eingestellt, da es mir schien, als ob das Herz bei einem höheren Druck relativ schnell zu Grunde ginge.

Anfangs habe ich das Herz nur mit der normalen Locke'schen Lösung durchspült und erst dann, als die Schlagfolge, die im Anfang des Experimentes mehr oder weniger unregelmässig war, konstanter wurde, habe ich mit der Einströmung des Alkohols begonnen. Nachdem so die Wirkung des Alkohols auf die Herztätigkeit eine Zeit lang beobachtet wurde, habe ich die alkoholische Lösung abgestellt und nur die normale Lösung weiter zirkulieren lassen. Dies habe ich mehrere Male hintereinander wiederholt. Die von dem Registrierapparat im Verlauf des Experimentes verzeichneten Kurven veranschaulichen die Wirkung des Alkohols auf das Herz (siehe unten).

2. — Die Ergebnisse des Versuchs.

Die Konzentration des Alkohols, die ich zu meinen Experimenten verwandt habe, war 0,05-2,8 %. Da es mir in erster Linie darauf ankam, festzustellen, ob geringe Mengen von Alkohol auf das Herz erregend wirken oder nicht, habe ich hintereinander mit Lösungen, die einen Alkoholgehalt von 0,5, 0,1, 0,2 und 0,3 % halten, ausgeführt (die hier und weiter unten genannten Prozente bedeuten Volumprozente). Meine Versuche erstrecken sich nun in der Hauptsache auf die Beobachtung der Grösse des Herzschlages, der Frequenz desselben und endlich auf die Feststellung der Ausströmungsmenge der Nährflüssigkeit aus den Koronalgefässen.

Die Ergebnisse sind aus den hier folgenden Tabellen ersichtlich.

TABELLE I.

0,05 und 0,1 % Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol %)	Zeit (Min.)	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz per Min.	Ausströmungsmenge per Min (c c)	Bemerkungen
0	5–6	11 12	182	18	Bewegung der rechten Kammer wird registriert.
0,1	6 · 7	12–11	182	—	
"	7 · 8	11	177	—	
0	8 · 9	11	172	16	
0,1	9–10,5	12–11	174	16	
0	10,5 12,5	11–13	176	12	
0,05	12,5 14	12 13	172	16	
0	14–17	13 11–13,5	162	12	
0,05	17 18,5	13–13,5	164	14	
0	18,5 19,5	13,5	160	10	
"	19,5–20,5	14	-	12	
"	21 23	14	156	14	
0,05	23 - 24	13,5	154	14	
"	24 - 25	14	157	15	
"	25 - 26	14	—	15	
"	26–28	14	150	16	
0	28–29	14	150	12	
"	29 30	14,5	150	16	
"	30 - 31,5	15	148	17	
0,05	31,5 32,5	14	150	18	
"	32,5 33,5	13	150	20	
"	33,5–34,5	13	152	21	
0,1	34,5 · 35,5	12	148	15	
"	35,5 - 37	12	148	16	
"	37–38	12,5	—	16	
0,05	38 39,5	12,5–13	156	22	
"	39,5–40,5	13	158	22	
"	42–43	13	160	24	
0	43 44	15–14	158	18	
"	44–46	14 - 12–14	160	20	
"	46–48	14	160	20	

TABELLE II.

0,05 und 0,5 % Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nahrfl (Vol. %)	Zeit (Min)	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz per Min.	Ausstromungsmenge per Min. (c c)	Bemerkungen
0	6 7	49 52	180	26	Bewegung der rechten Kammer wird registriert.
"	8—9	49	164	26	
0,05	9—11	49—50—46	160	—	
"	11 12	46 48	158	28	
"	12—14	48—55	154	27	Die Kontraktionen etwas unregelmässig
0	14—15	—	154	22	sehr unregelmässig.
"	15-16	—	150	24	—
0,05	17—18	—	150	22	—
"	19 20	—	150	24	—
0	20-21	—	—	22	—
"	21—24	—	150	24	—
0,05	24—25	—	140	—	Leichter Alternans.
"	25—26	-	143	22	—
"	26—27	—	150	22	—
0	27—28	52 57	154	20	fast regelmässig.
"	28—40	—	—	—	nicht registriert.
"	40 41	49	146	20	
0,05	41—42	50 40	—	22	
0	42 43	38 31	140	20	
"	43 44	31—32	144	28	
"	44 45	32-35	144	28	
0,05	45 46	35—33	144	30	
"	46 47	33·31	—	30	
0	47—48	31—29	140	20	
"	48—49	29	—	22	
"	49-51	29 30	142	24	
0,05	51—52	32,5—29	142	26	

TABELLE II *(Fortsetzung)*.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol. %)	Zeit (Min.)	Schlaghöhe in mm.	Schlagfrequenz per Min.	Ausströmungsmenge per Min. (c.c.)	Bemerkungen
"	52 – 54	—	—	26	Die Kontraktionen unregelmässig.
0	54 – 55		—	20	—
"	55—56	—	—	22	—
"	56 – 58	24	—	22	fast regelmässig
0,5	58—59	26—17	—	18	
"	59—60,5	17—13	—	18	
0	60 5—62	14	—	16	
"	62—64	14	—	18	

TABELLE III.

0,09 und 1,4 % Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol. %)	Zeit (Min.)	Schlaghöhe in mm.	Schlagfrequenz per Min.	Ausströmungsmenge per Min. (c.c.)	Bemerkungen
0 09	37—40	18—17	152	20	Durchspülungsdruck 40 mm. Hg.
0	40 - 43	17 - 18,5	148	18	
0,09	43—45	18,5 - 16	148	18	
0	45—48	16	142	18	Der Durchspülungsdruck wird auf 60 mm. Hg. erhöht.
"	48 - 49	17,5	142	23	
1,4	49—50	18 – 9	164	26	
"	50—51	9—10	—		
0	51—52	10 – 22	170	—	
"	52 56	22 – 15	142	22	

TABELLE IV.

0,1 und 0,2 % Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol. %)	Zeit (Min.)	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz per Min.	Bemerkungen
0	7—8	16	102	
0,1	8 - 9	15,5 15	96	
"	9 - 11	—	—	
"	11 - 11,5	15 - 16	92	
0	11,5—12 5	15,5—17	90	
"	12,5—13	17 - 16,5	87	
0,2	13 - 14 5	16 - 14	86	
"	14,5 - 16	—	—	Die Kontraktionen werden unregelmassig.
0	16 - 17,5	—	98	"
0,1	17,5 - 19 5	16—15	104	fast regelmassig.
0	19,5—22	15,5	106	

TABELLE V.

0,2 % Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol. %)	Zeit (Min).	Schlaghöhe in mm.	Schlagfrequenz per Min.	Bemerkungen
0	0 -- 2	29—22	144	
0,2	2 — 3,5	22 16	146	
0	3.5—8	16 14	138	
0,2	8—12	14—10	134	
0	10—14	11—13	136	Die Kontraktionen nehmen schnell nach Null hin ab.

TABELLE VI.

0,2 und 0,5 % Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol. %).	Zeit (Min.)	Schlaghöhe in mm.	Bemerkungen.
0	0 — 1,5	13	Nach Gottlieb-Magnus'scher Methode registriert.
0,2	1,5— 3	13 —12	
0	3 — 4	11,5—12,5	
„	4 — 7,5	12,5—12	
0,5	7,5—10,5	12 — 6	
0	10,5—12,5	6 — 9	
„	12,5—14	9 — 8	
0,5	14 —16	8 — 5	
0	16 —19	5 — 6	

TABELLE VII

0,3 % Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol. %).	Zeit (Min.)	Schlaghöhe in mm.	Schlagfrequenz (per Min.)
0	23 —24	26	118
0,3	24 —26	26,5—20	118
0	26 —28	21 —24	118
0,3	28 —29,5	24 —18	116
0	29,5—30,5	19 —20,5	112
„	31 —33	20 —19	114
0,3	33 —34	19 —16	112
„	34 —35,5	16 —14,5	110
„	35,5—37,5	15 —15,5	—
0	37,5—38	16 —17,5	—
„	38 —39	17,5—18	106

TABELLE VIII.

0.5 % Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol. %)	Zeit (Min)	Schlaghöhe in mm.	Ausströmungsmenge per Min. (c.c.)	Bemerkungen.
0	0 2	21–19	15	
"	2–4	19–15,5	--	
0,5	4 5	17–6	20	
0	5–7,5	6–10	20	
0,5	7,5–8,5	11–4	—	
0	8,5–11	4 5–9	18	Bewegung der rechten Kammer wird registriert.
"	12–13	13–12	20	
0.5	13–14	13–2	—	
0	14–16,5	2–14	20	
0 5	16,5–18	15–4	18	
0	18–22	6–27	20	Die Kontraktionen etwas unregelmässig.

TABELLE IX.

1,0 % Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol. %)	Zeit (Min.)	Schlaghöhe in mm.	Schlagfrequenz per Min.	Ausströmungsmenge per Min. (c.c)
0	19–23	25	110	16
1,0	23–26	25–13	96	15
0	26–30	13–14	100	17
"	30–35	14–8,5	100	16
1,0	35–37	8,5–5	92	12
"	37–41	5 4.5	82	14
"	41–43	4.5–5,5	104	17
0	43–44	5,5–7	99	14
"	44–46	7–6	100	14

TABELLE X

1,0 % Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol. %).	Zeit (Min.)	Schlaghöhe in mm.	Schlagfrequenz per Min.	Ausströmungsmenge per Min. (c. c.)
0	2 - 3	27	115	11
"	5 - 7	27	120	11
1,0	7 — 8	25—12	102	12
0	8 — 9	12 - 26	120	—
"	9 - 11	26	118	11

TABELLE XI.

1,9 und 2,8 % Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol. %).	Zeit (Min.)	Schlaghöhe in mm.	Schlagfrequenz per Min.	Ausströmungsmenge per Min. (cc.)	Bemerkungen.
0	5 — 8	17	132	22	Bewegung der rechten Kammer wird registriert.
1.9	8 - 8.5	17 - 2,5	126	-	
"	8,5— 9 5	2,5	102	36	
0	9.5 - 12	2.5 - 22.5	134	20	
"	12 22	22,5—23.5	134	26	
2,8	22 —22,5	24 — 1	122	38	
"	22,5—24	minimal	111	38	
0	24 —26	minimal—22	136	16	
"	26 —28	—	—	—	
"	28 —29	19—18	144	22	Nicht registriert.
2,8	29 - 29.5	19— 1,5	—	30	
"	29,5 - 30,5	1,5 - minimal	110	34	
0	30,5 - 32	minimal—10	108	12	
"	32 - 35	15	146	22	

TABELLE XII

2,0 und 2,5 $^0/_0$ Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol. %)	Zeit (Min.)	Schlaghöhe in mm.	Schlagfrequenz per Min.	Ausströmungsmenge per Min. (cc)	Bemerkungen
0	10 - 11	35—34	174	18	
"	11—12	34—33	170	18	
2,0	12 - 12,5	30—10,5	—	—	
"	12,5—13	10,5 – 11,5	158	34	
0	13 - 14	12 – 33	180	12	Die Lage des Schreibhebels wird verändert.
"	15 16	36 – 34	166	13	
2.0	16—16,5	36 – 14	150	16	
"	16,5—17,5	14 – 12	152	14	
0	17,5—19	11,5 – 41	166	8	
"	19 - 22	—	—	—	Nicht registriert.
"	22—23	31—28	138	8,5	
"	23 – 24	28 – 23	130	8	
2,5	24 - 24,3	23 0	–	—	
"	24,3 – 25	0	—	15	
0	25 – 26	0	—	-	
"	26 - 27	0—20	—	6	
"	27—28	20—29	—	—	
2,5	28 - 28,7	30 - 0	—	10	
0	28,7 - 30	0—30	—	—	
"	30 - 31	31	—	4	
2,5	31—32	32—0	—	—	
0	32 - 32,5	0	—	—	
"	32,5—35	0 - 30	—	—	Die Kontraktionen werden unregelmässig.

TABELLE XIII.

0,1 % Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol. %)	Zeit (Min.)	Schlaghöhe in mm.	Schlagfrequenz per Min.	Bemerkungen.
0	5—6	14,5—11,5	118	Das Herz wird mit glukosefreier, Locke'scher Lösung durchspült.
"	6—7 5	11,5—8	120	Die Kontraktionen unregelmässig.
0,1	7.5—8,5	8—6	114	—
"	8,5—11	6—5	102	—
"	11—14	6—6,5	98	—
0	14—15	6,5	94	
"	15 - 17.5	6,5—7.8	98	
0,1	17,5—18 5	7.8—7,5	98	
"	18,5—21	7.5—8	94	
0	21—22	8—9.5	96	
"	22—24	9,5	96	
0,1	24—25	9,5—7.8	96	
"	25—27	7,8—7	96	
0	27—36	—	—	nicht registriert.
"	36—37	7—6	122	Bewegung der rechten Kammer wird registriert.
0,1	37—38	6—3 8	102	
0	38—40	3.8—4.8	104	
0,1	40—41.5	4,8—4,0—4.8	102	
0	41.5—45	4,8—5,5 -- 5	96	
0,1	45 - 47	5—2.8	98	
0	47 - 50	2,8 - 3.3 - 3	90	

TABELLE XIV.

0,1 % Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol. %)	Zeit (Min.)	Schlaghöhe in mm.	Schlagfrequenz per Min.	Bemerkungen.
0	2 - 3	27 - 23,5	118	Das Herz wird mit glukosefreier Locke'scher Lösung durchspült. Bewegung der rechten Kammer wird registriert.
0.1	3—4	23,5—21.5	126	
0	4 5,5	24—19,5	126	
0.1	5,5 - 7	19—15	120	
0	7—8	15	112	
»	8 13	16	158	
»	13—23	16 - 13	154	
»	23—31	13—6	154	
0,1	31 - 32,5	6—4,5	154	
0	32,5—34,5	4,5—5	—	
»	34 5 - 36	5—4,5	150	
»	36 - 36 5	4.5—3	146	
0.1	36,5—40	3—2,5	146	
0	40 42	2 5	156	
0.1	42—43	2,5—1.5	154	
0	43—46	1,5—2—1,3	156	

TABELLE XV.

0,2 % Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol %)	Zeit (Min.)	Schlaghöhe in mm	Schlagfrequenz per Min.	Bemerkungen.
0	2 - 3	19	150	Das Herz wird mit glukosefreier. Locke'scher Losung durchspült.
0,2	3 - 3,5	19 - 15,5	150	Bewegung der rechten Kammer wird registriert.
0	3,5 - 5	10 - 19	154	
0,2	5 - 6	19 - 15,5 - 16	156	
0	6 - 9	17 - 24	144	
0,2	9 - 10	23 - 19	146	
0	10 12,5	19 - 20 - 15,5	142	
0,2	12,5 - 13,5	15 - 9	—	
0	14 - 16	9 - 10	136	
"	16 - 39	—	—	nicht registriert.
"	39 - 40	6	104	
0,2	40 - 41	7 - 4,5	106	
0	41 - 42	4,5 - 6	—	
"	42 - 44	6 4,5	114	
0,2	44 - 47	4,5 - 2,5	112	
0	47 - 49	2,5	118	

Die sich aus den obigen Tabellen ergebenden Resultate stellen sich im allgemeinen wie folgt dar :

A) *Die Herztätigkeit.*

Wie man aus Tabelle 1 und 2 sieht, vermag 0,05 % Alkohol keinen Einfluss auf die Grösse des Herschlages auszuüben. Wenn man den Alkohol auf 0,1 % verstärkt, findet man meistens eine geringe Abnahme der Schlaggrösse (vgl. Tab. 1, 3 und 4). Der Grad des Rückganges ist natürlich sehr klein, nach den Kurven gemessen nur etwa ein Millemeter (Fig. 2). In einigen wenigen Fällen hat sich allerdings ergeben, dass überhaupt keine Abschwächung der Schlaggrösse bei Anwendung der 0,1 % Lösung eintritt, andererseits, dass die durch den Alkohol einmal verminderte Schlaggrösse trotz an-

dauernder Durchströmung mit der normalen Nährflüssigkeit sich nicht wieder erhöht. Abgesehen von diesen Fällen kann man wohl nach den sonst durchschnittlich erreichten Resultaten mit Recht behaupten, dass 0,1 % Alkohol als die kleinste Quantität bezeichnet werden kann, die auf die Schlaggrösse lähmend einwirkt. Als ich nun die Alkoholmengen auf 0,2-0,3 % brachte, fand ich keine andere Erscheinung als die immer mehr deutlich hervortretende Verminderung der Herztätigkeit (Tab. 4, 5, 6 und 7). Danach dürfte der Schluss berechtigt sein, dass der Alkohol immer nur lähmend wirkt und in keinem Fall erregend.

Nicht selten steigt der Herzschlag im Beginn der Umschaltung der Durchströmungsflüssigkeiten ein wenig. Der Grund liegt aber in der Druckveränderung auf das Herz, die bei der Drehung des Hahnes, um die eine Flüssigkeit ab- und die andere anzustellen, nicht zu vermeiden ist, denn dieselbe Erscheinung tritt auch dann ein, wenn der Hahn einige Sekunden lang zugedreht wird, ohne dass ein Wechsel der Nährflüssigkeit vorgenommen wird.

Wie man in den obigen Tabellen sieht, wird die Herztätigkeit desto schwächer, je stärker die Alkohollösung ist (vergl. auch Fig. 3). Wenn man auf 2,5 % angelangt ist, so gerät das damit gespeiste Herz binnen 20-40 Sekunden in den diastolischen Stillstand (Tab. 11 und 12). Aber dieses Herz lässt sich sehr schnell aus diesem Zustand erwecken, wenn man es von neuem vermittelst der normalen Locke'schen Lösung anstatt der alkoholhaltigen durchspült. Es wird dann meist die anfängliche Schlaggrösse erreicht und nicht selten steigt sie für kurze Zeit über die vorige Höhe hinaus.

Um die Angabe DIXON's dass der Alkohol auf abgeschwächte Herzen erregend wirke, nachzuprüfen, habe ich das Herz zunächst längere Zeit mit glukosefreier Locke'scher Lösung durchspült und darauf mit verdünntem Alkohol (0,05-0,2 %). Auch hier konnte ich nie einen günstigen Einfluss des Alkohols konstatieren (Tab. 11-13). Die Grösse des Herzschlages, die nach 40-50 Minuten langer Durchspülung mit Salzlösung stark verkleinert war, wird durch Alkohol nicht besser (Fig. 4); bei 0,2 % Alkohol wird sie sogar noch mehr verkleinert (Fig. 5).

B) *Die Herzfrequenz.*

Die Schlagfrequenz des durchspülten Herzens verändert sich deutlich, nicht selten ohne bemerkbare Ursache. In der Regel hat sie die Neigung, während der Durchspülung nach und nach sich zu vermindern.

Bei meinen Versuchen war es unvermeidlich, das Fenster der Kammer des Durchspülungsapparates, in welchem das Herz hängt,

etwa um ein Viertel offen zu lassen, da ich die ausfliessende Flüssigkeit sammelte. Dadurch ist ein Verlust an Wärme entstanden, sodass das darin hängende Herz nicht immer körperwarm gehalten werden konnte. Wie nun aus den Tabellen ersichtlich ist, nimmt die ausströmende Flüssigkeitsmenge im Laufe des Versuchs immer mehr ab. Diese graduelle Abnahme der ausströmenden Flüssigkeitsmenge muss auch die Abnahme der Herztemperatur zur Folge haben. Das Herz leidet also auf zweierlei Weise, nämlich durch die Abnahme der Kammertemperatur und durch verminderte Durchströmung mit warmer Flüssigkeit. Die Ursache der allmählichen Abnahme der Herzfrequenz findet wenigstens der Hauptsache nach in den Temperaturverhältnissen ihre Erklärung.

In meinen Versuchen übte die von mir verwandte schwächste Alkohollösung keinen Einfluss auf die Herzfrequenz aus, ebensowenig auch bei abgeschwächten Herzen. Doch trat in vielen Fällen eine Verminderung ein, wenn eine über 1,0 % Alkohollösung angewandt wurde (Tab. 9, 10, 11 und 12). Nur einmal habe ich bei einem vermittelst 1,4 %iger Alkohollösung gespeisten Herzen ausnahmsweise die Zunahme der Herzfrequenz gefunden (Tab. 3).

c) *Die Ausströmungsmenge der Durchspülungsflüssigkeit.*

Ueber die direkte Wirkung des Alkohols auf die Blutgefässe sind meines Wissens noch nicht viel Versuche angestellt worden. Es scheint mir, dass von vielen Autoren geglaubt wird, dass die Erweiterung der Blutgefässe und das Fallen des Blutdrucks, was bei den mit grossen Mengen Alkohols behandelten Tieren oft zu beobachten ist, nicht von der direkten Wirkung des Alkohols auf die Gefässwand herrührt, vielmehr eine lähmende Wirkung des Alkohols auf das vasomotorische Zentrum zu Grunde liegt. BACKMANN hat bei seinem Durchspülungsversuchen mit 0,01 - 0,025 % Alkohollösung eine deutliche und lange andauernde Vergrösserung der aus den Koronalgefässen ausgeflossenen Flüssigkeitsmenge gefunden. Doch hat er diese Erscheinung bei über 0,1 %igen Alkohollösungen nicht mehr wahrgenommen.

Bei meinen Versuchen habe ich die aus dem Herzen ausgeflossene Flüssigkeitsmenge von Zeit zu Zeit gemessen. Nach diesen Messungsergebnissen wird die Ausströmungsmenge bei einer 0,05 % Lösung immer etwas grösser, dagegen bleibt sie bei einer 0,1-0,5 %igen fast unverändert, während sie bei einer über 1,0 % Lösung wieder sehr deutlich vermehrt wird. Die Ausströmungsmenge scheint mit der Stärke der Alkohollösung, wenn sie über 1,0 % hinausgeht, fast proportional anzuwachsen.

Wie von anderen Autoren angenommen wird, geht die Durchströmungsgeschwindigkeit der Koronalgefässe gewissermassen mit der

Herztätigkeit Hand in Hand. Aber eine Beeinflussung derselben Art ist bei meinen Versuchen nie zu Tage getreten, denn die ausgeströmte Menge nahm trotz eingetretener Abschwächung der Herztätigkeit zu. Meine Beobachtung muss demnach lediglich auf den Alkoholeinfluss bezogen werden.

Zufällig habe ich nun im Verlaufe meiner Versuche den Fall angetroffen, der zur Beweisführung, dass lediglich Alkohol die Veränderung des Volumens der Gefässe herbeiführt, sehr geeignet war. Ich hatte nämlich ein Herz in der üblichen Weise zur Durchspülung gebracht, das nicht normal zu schlagen begann, sondern von Anfang an in leichtes Flimmern geriet. In diesem Zustande habe ich bei der Durchströmung verschiedene Lösungen verwandt und dann die ausgeflossene Flüssigkeitsmenge wie gewöhnlich gemessen. Die Resultate sind aus der folgenden Tabelle ersichtlich :

TABELLE XVI.

1,0 und 1,5 % Alkohollösung.

Alkoholgehalt der Nährfl. (Vol. %)	Zeit (Min.)	Ausströmungsmenge per Min. (c.c.)	Bemerkungen.
0	30–32	32	Das Herz schlägt nicht, sondern flimmert.
"	32–33	31	
1,0	33–34	40	
"	34–35	35	
"	35–36	29	
0	36–37	23	
"	37–37,5	24	
"	37,5–39	22	
1,5	39–40	26	
"	40–41	26	
"	41–41,5	24	
0	41,5–42	15	
"	42–43	15	
"	43–45	15	
1,5	45–45,5	20	
"	45,5–46	17	
"	46–47	13	
0	47–47,5	9	
"	47,5–49	10	

In diesem Falle verändert sich der mechanische Zustand des Herzens durch Alkohol nicht, denn das Herz schlug nicht, deshalb dürfte die Zunahme der Ausströmungsmenge zweifellos von der Wirkung des Alkohols herrühren.

Die oben kurz angegebenen Resultate meiner Versuche über die Gefässwirkung stehen zum Teil mit der Angabe von BACKMANN in guter Uebereinstimmung: über die Wirkung der stärkeren Alkohollösung erfährt man aber von ihm nichts.

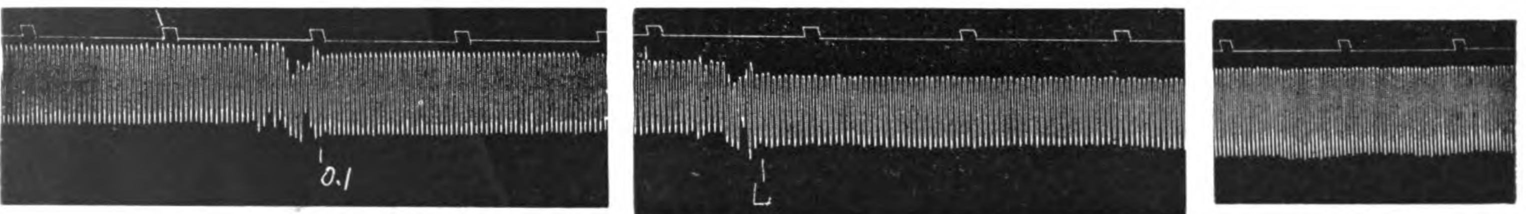
SCHLUSS.

Die oben genannten Versuchsergebnisse lassen sich nun wie folgt zusammenfassen:

1) Der Alkohol wirkt auf das Herz in keinem Falle erregend, auch auf das abgeschwächte nicht, sondern immer nur lähmend. Diese lähmende Wirkung beginnt mit einer Konzentration des Alkohols von 0,1 %; bei 2,5 % und darüber hinaus steht das Herz diastolisch still.

2) Die Herzfrequenz wird durch eine etwa 1,0 % Lösung und darüber gewöhnlich vermindert, eine schwächere Lösung übt auf sie keinen bemerkenswerten Einfluss aus.

3) Die Koronargefässe erweitern sich bei einer 0,05 % Alkohollösung. Die 0,1-0,5 % Lösung wirkt so gut wie gar nicht. Eine über 1,0 % Lösung bewirkt wiederum eine Erweiterung, welche mit der Zunahme der Alkoholstärke anwächst.



I. II. III.

Fig. 2. — I. Das Herz wird zunächst mit Locke'scher Lösung durchspült und bei Marke 0.1 beginnt die Durchspeisung der 0.1 %. Alkohollösung.
II. 50 Sekunden nach I.
Bei Marke L beginnt wiederum die Durchspülung der Locke'schen Lösung.
III. 40 Sekunden nach II.
Von links nach rechts zu lesen. Nach Langendorff'scher Methode registriert (Systole nach unten). Zeitmarken bedeuten 10 Sek. (Vgl. Tab. I.)

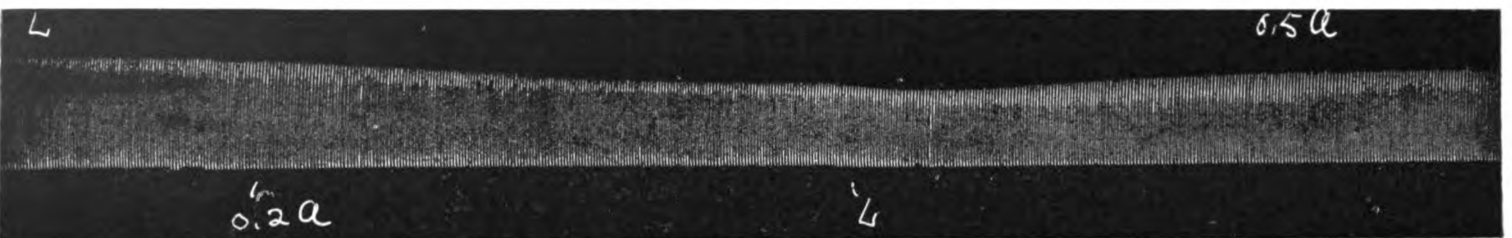


Fig. 3. — Das Herz wird zunächst mit Locke'scher Lösung durchspült, bei Marke 0.2a beginnt die Durchspülung der 0.2 % Alkohollösung und bei Marke L wiederum die der Locke'schen.
Von links nach rechts zu lesen Nach Gottlieb-Magnus'scher Methode registriert (Systole nach oben). (Vgl. Tab. VI.)

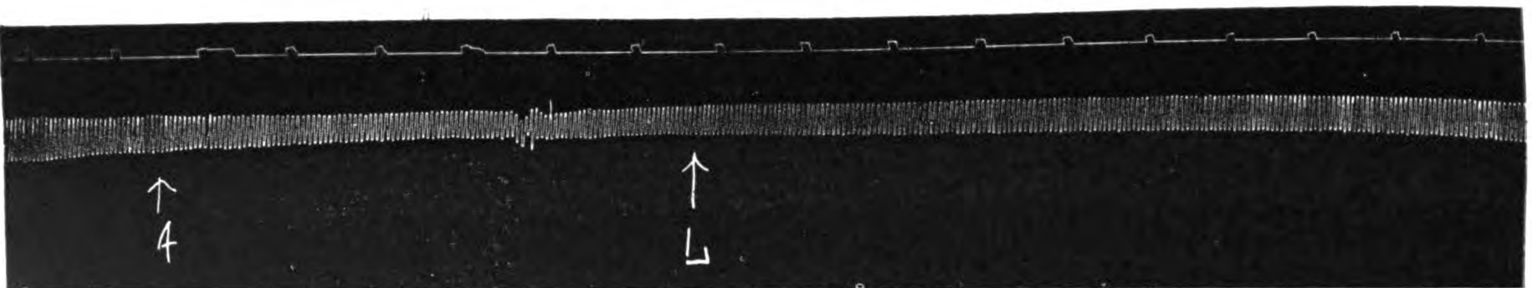


Fig. 4. — Ein mit glukosefreier Locke'scher Lösung etwa 40 Min. lang durchspültes, abgeschwächtes Herz. Bei Marke A beginnt die Durchspülung der 0,10 % Alkohollösung und bei Marke L wiederum die der Locke'schen.
Von links nach rechts zu lesen. Nach Langendorff'scher Methode registriert (Systole nach unten). Zeitmarken 10 Sek. (Vgl. Tab. XIII.)

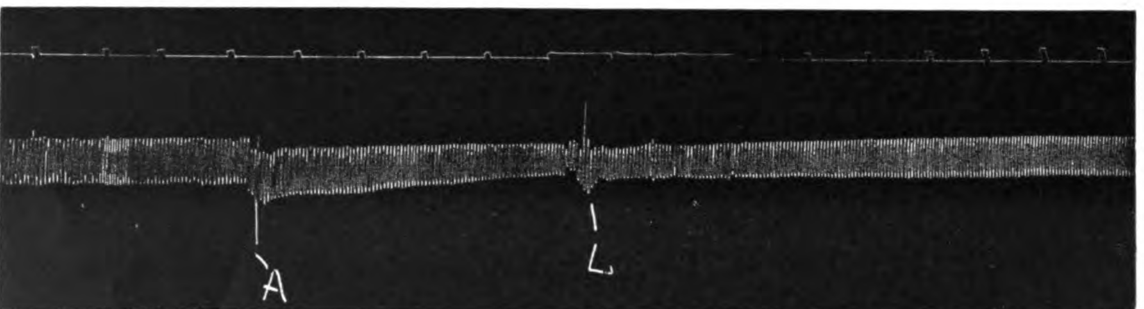


Fig. 5. — Ein mit glukosefreier, Locke'scher Lösung etwa 40 Minuten lang durchspültes, abgeschwächtes Herz. Bei Marke A beginnt die Durchspülung der 0,2 % Alkohollösung und bei Marke L wiederum die der Locke'schen.
Von links nach rechts zu lesen. Nach Langendorff'scher Methode registriert (Systole nach unten). Zeitmarken bedeuten 10 Sek. (Vgl. Tab. XV.)

Ueber den Einfluss einiger Derivate der Phenylcinchoninsäure auf die Ausscheidung der Harnsäure

VON

E. IMPENS

Dr med. et phil. Elberfeld.

Die vermehrte Harnsäureausscheidung, welche gewisse Arzneimittel hervorrufen, kann auf drei verschiedene Mechanismen zurückgeführt werden : auf eine reichlichere Produktion der Harnsäure, auf eine verminderte Oxydation derselben, oder endlich auf eine stärkere und schnellere Elimination der im Organismus zur Zeit der Verabreichung vorhandenen Mengen.

Der ersten dieser Wirkungsweisen ist die Steigerung der Harnsäureausfuhr, welche nach Einnahme von Salicylaten und verwandten aromatischen Verbindungen einzusetzen pflegt, hauptsächlich zuzuschreiben : diese Präparate bedingen in der Tat eine nicht unbedeutende von einem stärkeren Zerfall von Kernsubstanz begleitete Hyperleukozytose und begünstigen ausserdem die enzymatische Oxydation der Purinkörper in den Geweben. Ob sie einen beschleunigenden Einfluss auf den Vorgang der Harnsäureausscheidung selbst ausüben, ist nicht bewiesen.

Dass therapeutische Agenzien, wie man es unter anderen für das Atophan behauptet hat, die Oxydation der Harnsäure im Organismus hemmen können, ist von keinem Autor einwandfrei festgestellt worden. Es wird viel mehr in letzter Zeit angenommen, dass die Harnsäure das Endprodukt des Purinstoffwechsels beim Menschen darstellt. Ich möchte in dieser Frage nur auf die Arbeit von SIVEN (Pflüger's Archiv, Bd. 145) hinweisen.

Bei Arthritis urica sind von den hier besprochenen Mitteln nur die indiciert, welche lediglich die Ausscheidung der Urate fördern. Als solche sind im allgemeinen die Diuretica zu betrachten ; sie ver-

mehren in den meisten Fällen mit der Quantität des Urins auch diejenige seiner festen Bestandteile, darunter die Purinkörper und die Harnsäure. Diese Vermehrung ist aber für letzteres Stoffwechselprodukt nicht beträchtlich. Viel intensiver, und man möchte sagen spezifisch, ist die Einwirkung der Derivate der Chinolincarbonsäure auf die Harnsäureausscheidung.

Diese interessante Eigenschaft, welche die 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure in hervorragendem Maasse besitzt, ist von NICOLAIER und DOHRN im Laufe von Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Cinchoninsäure und einiger ihrer Abkömmlinge zufälligerweise entdeckt worden (Deutsches Arch. f. Klin. Med. Bd. 93). Sie machten die Beobachtung, dass nach Einnahme gewisser dieser Verbindungen der Harn durch Ausfallen der Urate sehr leicht trübt wird, ja sogar oft direkt trüb gelassen wird. Diese Tatsache veranlasste die Autoren die Einwirkung zahlreicher Chinolincarbonsäuren und ähnlicher Verbindungen auf die Ausscheidung der Harnsäure quantitativ zu verfolgen. Eine bedeutende Vermehrung dieser Ausscheidung wiesen, ausser der eben erwähnten 2-Phenylcinchoninsäure, noch folgende Präparate auf : 2-Phenylchinolin-3-4-dicarbonsäure, 2-Phenylchinolin-4-8-dicarbonsäure, 2-Phenyl-3-oxychinolin-4-carbonsäure, 2-Phenyl-6-methylchinolin-4-carbonsäure, 2-Oxyphenylchinolin-4-carbonsäure, 2-3-Diphenylchinolin-4-carbonsäure und 8-Methoxychinolin-4-carbonsäure. Am wirksamsten haben sich die 2-Phenylcinchoninsäure (das als Atophan bekannte und bei Gicht oft sehr gute Dienste leistende Präparat), die 2-Phenyl-6-methylchinolin-4-carbonsäure und die 2-3-Diphenylchinolin-4-carbonsäure erwiesen.

Durch die Veröffentlichung von NICOLAIER und DOHRN angeregt, habe ich auch einige mir zur Verfügung stehende Verbindungen dieser Reihe untersucht.

Die Personen, an welchen die Versuche gemacht wurden, erhielten eine gemischte, aber in Bezug auf die purinhaltigen Nahrungsmittel sehr gleichmässige Kost ; bei dieser Diät, welche von den Versuchspersonen viel leichter eingehalten wird als eine streng purinfreie, weisen die normalen Harnsäurewerte nur geringe, in keinem Fall störende Schwankungen auf.

Die Präparate wurden in Dosen von 0,5 g vier Mal täglich eingenommen, die Harnsäure teils nach der Methode von LUDWIG-SALKOWSKI, teills nach derjenigen von KRÜGER-SCHMID bestimmt.

Meine Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengestellt :

TABELLE I

Substanz	Dosis pro die	24 stündige Harnsäuremenge vor der Darreichung	am ersten Tag nach der Darreichung	am zweiten Tag nach der Darreichung	Urattrübung in dem frisch gelassenen Harn
2-Phenylchinolin	4 × 0,5 g	0,5417 g	0,6967 g	0,6089 g	keine
6 8 Dioxychinolin	0,8 „	0 7358 „	0 7578 „		„
2-Phenylchinolin-4-carbonsäure	4 × 0,5 „	0,7765 „	1,2486 „	0,6231 „	vorhanden
2-Phenylchinolin – 4 – carbonsaures Natrium Theobrominnatrium	4 × 0,5 „	0,6372 „	0,9863 „	0,6072 „	keine
2-Phenyl-6-aminochinolin 4-carbonsaures Natrium	4 × 0,5 „ 4 × 0,5 „	0 5796 „ 0 5682 „	0,8110 „ 0,8790 „	0,5845 „ 0 5742 „	„ „
2-Phenyl 6-benzoyl aminochinolin-4-carbonsäure	4 × 0,5 „	0,7320 „	0,7092 „	0,5635 „	„
2-Phenyl-7-methylchinolin-4-carbonsäure	4 × 0,5 „	0,7147 „	0 7081 „	0,6952 „	„
2-Phenyl-8-carbonsäure-äthylesterchinolin - 4 - carbonsaure	4 × 0,5 „	0,6644 „	0,7136 „	0,6642 „	„
2 o-Oxyphenyl-7-methylchinolin-4-carbonsäure	4 × 0,5 „	0,6071 „	0,8652 „	0,7342 „	„
2-Phenyl-8-methoxychinolin-4-carbonsäure	4 × 0,5 „	0,5902 „	0,7914 „	0,5934 „	„
2-p-Methoxyphenyl-3-phenylchinolin-4-carbonsäure	4 × 0,5 „	0,6370 „	0,7492 „	0,5662 „	„
2-p-Tolylchinolin-4-carsäure	4 × 0,5 „	0,6598 „	0,6414 „	0,6874 „	„
2-Phenyl-3-äthylchinolin-4-carbonsäure	2 × 0,5 „	0,7140 „	0,8152 „	0,7135 „	„
2-p-Methoxyphenylchinolin-4-carbonsäure	4 × 0,5 „	0,8072 „	0,8663 „	0,6548 „	„
Anhydrid der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure	4 × 0,5 „	0,6400 „	0,8899 „	0,7919 „	„
2-3-Diphenylchinolin-4-carbonsäure	4 × 0,5 „ 4 × 0,5 „	0,7573 „ 0,7036 „	1,1089 „ 1,1217 „	0,6329 „ 0,4891 „	vorhanden „
2-Phenylchinolin-4-carbonsäureamid	4 × 0,5 „ 4 × 0,5 „ 4 × 0,5 „	0,6906 „ 0,6596 „ 0,6363 „	1,1496 „ 1,004 „ 0,9888 „	0,5370 „ 0,5589 „	„ „ keine
2-Phenylchinolin-4-carbonylharnstoff	4 × 0,5 „	0,6877 „	0,7200 „	0,8157 „	„

TABELLE I

Substanz	Dosis pro die	24 stündige Harnsäuremenge vor der Darreichung	am ersten Tag nach der Darreichung	am zweiten Tag nach der Darreichung	Urattrübung in dem frisch gelassenen Harn
2-Phenylchinolin-4-carbonsaureathanolamid.	4 × 0,5 g	0,5893 g	0,7332 »	0,4675 g	keine
	4 × 0,5 »	0,7173 »	0,7768 »	0,6498 »	»
2-3-Diphenylchinolin-4-carbonsäureamid	4 × 0,5 »	0,7593 »	0,6346 »	0,8514 »	»
2-Phenylchinolin-4-carbonsäureäthylester (Acitrin)	4 × 0,5 »	0,7583 »	1,237 »	0,6140 »	»
	4 × 0,5 »	0,7971 »	1,318 »	0,5983 »	vorhanden
	4 × 0,5 »	0,8115 (1)	1,4043 »	0,5822 »	»
	2 × 0,5 »	0,7168 »	0,8752 »	0,5600 »	keine
2-Phenylchinolin-4-carbonsaure-acetolester	4 × 0,5 »	0,6484 »	1,2348	0,5958 »	vorhanden
2-Phenylchinolin-4-carbonsaurephenylester.	4 × 0,5 »	0,7243 »	0,9541 »	0,4800 »	keine
2-Phenylchinolin-4-carbonsäurecyclohexanolester.	4 × 0,5 »	0,4616 »	0,8830 »	0,4402 »	»
	4 × 0,5 »	0,6774 »	0,9497 »	0,5122 »	»
2-Phenylchinolin-4-carbonsäureester der Salicylsäure	4 × 0,5 »	0,6974 »	0,7702 »	0,7036 »	»
	6 × 0,5 »	0,5608 »	0,6435 »	0,45c3 »	»
2-Phenylchinolin-4-carbonsäureester des Aethylenglykolmonosalicylats	6 × 0,5 »	0,6471 »	0,7718 »	0,5967 »	»

Ein Vergleich dieser Daten mit denjenigen, welche in der Tabelle 8 der schon genannten Abhandlung von NICOLAIER und DOHRN angeführt sind, gibt interessante Aufschlüsse über die Beziehungen zwischen der Wirkung der Chinolinderivate auf die Harnsäureausscheidung und ihrer chemischen Zusammensetzung.

Um diese Beziehungen deutlich hervortreten zu lassen, habe ich die von NICOLAIER und DOHRN und die von mir untersuchten prä-

(1) In diesem Versuch wurde das Fleisch in der Kost, durch Thymus ersetzt.

parate nach ihrer Wirksamkeit geordnet und dabei die aus der zweiten Tabelle ersichtliche Einteilung erhalten :

TABELLE II

Wirksame Verbindungen	Weniger wirksame Verbindungen	Unwirksame Verbindungen
2-Phenylchinolin-4-carbonsäure (Atophan)	2-Phenyl-6-aminochinolin-4-carbonsäure	2-Phenylchinolin
2-Phenylchinolin-4-carbonsäureäthylester (Acitrin)	2-Phenylchinolin-4-8-dicarbonsäure	Dioxychinolin
2-Phenylchinolin-4-carbonsäureamid	2-Phenylchinolin-3-4-dicarbonsäure	Chinolin-4-carbonsäure
2-3-Diphenylchinolin-4-carbonsäure	2-o Oxyphenyl-7-methylchinolin-4-carbonsäure	Chinolin-2-4-dicarbonsäure
2-Phenyl-6-methylchinolin-4-carbonsäure	2-Phenyl 8-methoxychinolin-4-carbonsäure	2-Methylchinolin-3-carbonsäure
2-Oxyphenylchinolin-4-carbonsäure	Anhydrid der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure	2-Methylchinolin-4-carbonsäure
2-Phenyl-3-oxychinolin-4-carbonsäure	2-Phenyl-3-äthylchinolin-4-carbonsäure	2-Methylchinolin-3-4-dicarbonsäure
2-Phenylchinolin-4-carbonsäure-Acetolester	2-Phenylchinolin-4-carbonsäurephenylester	2-3-Dimethylchinolin-4-carbonsäure
	2-Phenylchinolin-4-carbonsäurecyclohexanolester.	2-3-Dimethylchinolin-3-4-dicarbonsäure
		2-Phenyl-6-oxychinolin-4-8-dicarbonsäure
		2-Phenyl-6-methoxychinolin-4-carbonsäure
		2-Dioxyphenylchinolin-4-carbonsäure
		2-Phenyl-6-benzoylaminochinolin-4-carbonsäure
		2-Phenyl-7-methylchinolin-4-carbonsäure
		2-Phenyl-8-carbonsäureäthylesterchinolin-4-carbonsäure
		2-p-Methoxyphenyl-3-phenylchinolin-4-carbonsäure
		2-p-Tolylchinolin-4-carbonsäure
		2-p-Methoxyphenylchinolin-4-carbonsäure
		2-3-Diphenylchinolin-4-carbonsäureamid
		2-Phenylchinolin-4-carbonsäureharnstoff
		2-Phenylchinolin-4-carbonsäureester der Salicylsäure
		2-Phenylchinolin-4-carbonsäureester des Aethylenglykolmnosalicylats
		2-Phenolchinolin-4-carbonsäureäthanolamid

Es ist nicht möglich eine scharfe Grenze zwischen wenig wirksamen und ganz unwirksamen Präparaten zu ziehen, weil die normalen Harnsäuremengen um 1 bis 3 Decigramme schwanken. Die drei letzten als unwirksam bezeichneten Verbindungen z. B. sind nicht vollkommen ohne Einfluss auf die Harnsäureausscheidung ; derselbe ist aber so gering, dass er vernachlässigt werden kann.

Aus dieser Zusammenstellung kann man hun folgendes entnehmen :

1) die Einführung des Phenylrestes in die Stellung 2 der Chinolincarbonsäuren ist für die Wirkung auf die Harnsäureausscheidung unerlässlich. Die Verbindungen, welche anstelle des Phenyls Alkylradikale haben, sind unwirksam.

2) die Phenylgruppe allein genügt, nicht sondern eine zweite Substitution muss in die Chinolinmoleküle, und zwar am besten einer Carboxylgruppe in Stellung 4, stattfinden. 2-Phenylchinolin vermehrt die Harnsäure nicht.

3) die Verdoppelung des Phenylrestes und der Carboxylgruppe hebt die Wirkung nicht auf. Die Wirkung der 2-3 Diphenylchinolin-4-carbonsäure ist recht gut, diejenige der Dicarbonsäuren ist etwas schwächer.

4) die Substitution eines Hydroxyls in Orthostellung in dem Phenylrest hebt die Wirksamkeit nicht auf, wohl aber diejenige einer Methyl- oder Methoxygruppe in der Parastellung und diejenige zweier Hydroxyle.

5) die Einführung eines Hydroxyls in die Stellung 3 der Phenylcinchoninsäure verhindert die Wirkung nicht, dagegen wird die Wirkung durch die Einführung einer Hydroxyl- oder Methoxygruppe in der Stellung 6 aufgehoben, in der Stellung 8 sehr abgeschwächt.

6) eine Aminogruppe in Stellung 6 setzt die Wirkung herab, eine Benzoylaminogruppe vernichtet dieselbe.

7) die Substitution niederer Alkylradikale in der Phenylcinchoninsäure beeinflusst die Wirksamkeit je nach der Stellung des Alkyls verschieden. Dieselbe bleibt in Stellung 6 intakt, wird in Stellung 3 abgeschwächt und fehlt ganz in Stellung 7.

8) die Veresterung der Phenylcinchoninsäure mit Aethylkohol, Acetol, beeinträchtigt die Wirkung nicht, wohl aber mit schwereren Alkoholen wie Cyclohexanol, halbveresterten Glykolen und mit Phenolen.

9) die Ueberführung der Carboxylgruppe der Phenylcinchoninsäure in das Amid hebt die Wirksamkeit ebenfalls nicht auf. Für die 2-3-Diphenylchinolin-4-carbonsäure ist diese Umwandlung aber mit einer Vernichtung der Wirkung verbunden : die Substitution einer

Oxathylgruppe an dem Amidstickstoff des 2-Phenylchinolin-4-carbonsäureamids hat den selben Effekt.

Diese Tatsachen zeigen wieder, von welchen geringfügigen Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung oder in der molekularen Configuration die Wirksamkeit eines Arzneimittels abhängt. Eine Verschiebung eines Methylrestes von der Stellung 6 in die Stellung 7 genügt, um den Einfluss auf die Harnsäureausscheidung ganz zu vernichten.

Eine Erklärung für diese Verschiedenheit in der Wirkung solcher verwandten Verbindungen fehlt uns vollständig bei dem jetztigen Stand unserer Kenntnisse. Nur in einigen Fällen, wie bei dem Amid der 2-3-Diphenylchinolin-4-carbonsäure und den Estern der Phenylcinchoninsäure mit schweren Alkohol-oder Phenolcomponenten kann man die Annahme machen, dass die wegen der Schwerlöslichkeit in Wasser langsam vor sich gehende Resorption die Wirkung vermindert oder ganz hemmt : es wäre auch denkbar, dass die schlechtere Spaltbarkeit einiger dieser Verbindungen dabei eine Rolle spielt. Hinsichtlich letzteren Punktes stellt sich überhaupt die Frage, ob die wirksamen Ester ihren Effekt als solche oder erst nach einer vorhergehenden Verseifung im Organismus hervorrufen.

Qualitativ und quantitativ wirkt der Aethylester der 2-Phenylcinchoninsäure nicht sehr verschieden von der freien Säure selbst ; seine Wirkung tritt nur weniger stürmisch ein, wie folgende Versuche, in welchen ich die Harnsäureausscheidung tagsüber alle drei Stunden bestimmt habe, zeigen :

TABELLE III.

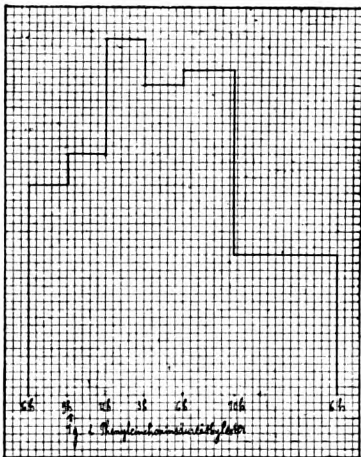
Die Harnsäuremengen sind in Milligrammen angegeben.

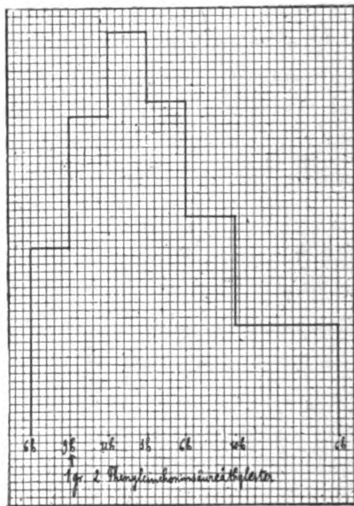
	2-Phenylcinchoninsäure			2-Phenylcinchoninsäureäthylester. (Acitrin.)								
Zeit	Norm. Tag	9 h-1 g	Nachtag	Norm. Tag	9 h-1 g	Nachtag	Norm. Tag	9 h-1 g	Nachtag	Norm. Tag	9 h-1 g 12 h-1 g	Nachtag
6 9 h	73	72	59	81	82	62	83	74	65	75	7	55
9-12 h	88	174	77	91	95	65	79	123	71	92	154	80
12-3 h	82	148	80	83	137	61	88	156	87	119	211	76
3-6 h	87	139	81	86	121	89	103	131	97	125	134	98
6-10 h	127	133	98	109	168	98	77	112	123	152	219	127
10-6 h	166	175	149	136	148	157	170	116	126	382	315	168

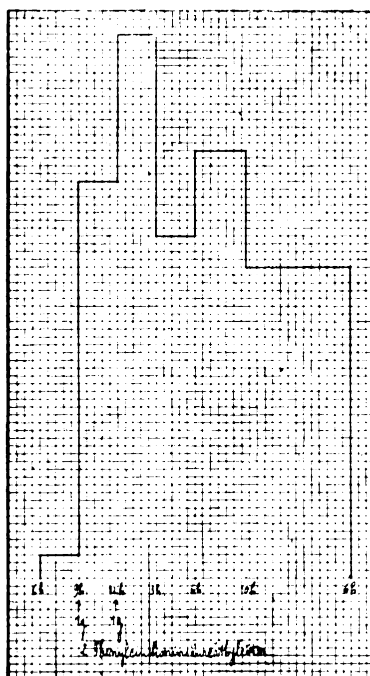
Ein anderer Versuch mit 2-Phenylcinchoninsäure hatte einen ähnlichen Verlauf, wie derjenige der Tabellen III :

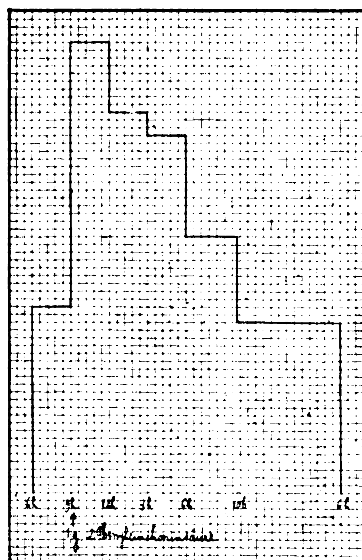
4-7	h.	75 Mg	Harnsäure	
7-10	h.	159 »	»	1-G.2-Phenylcinchoninsäure um 7 h. eingenommen.
10-1	h.	146 »	»	
1-4	h.	151 »	»	
4-7	h.	126 »	»	
7-10	h.	108 »	»	

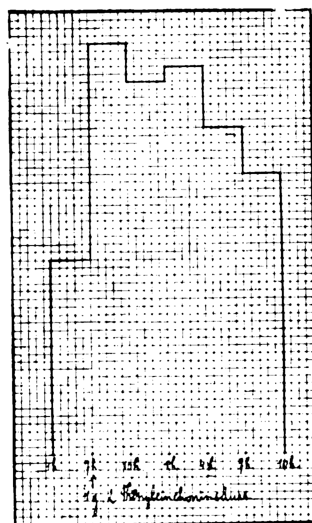
Das Maximum der Harnsäureausscheidung wird in den drei ersten Stunden nach der Einnahme der 2-Phenylcinchoninsäure erreicht, mit dem Ester erst in der Zeit zwischen der dritten und sechsten Stunde : die beiliegenden Diagramme veranschauligen diese Verzögerung sehr deutlich :











Diese Versuche zeigen auch, wie schnell die Wirkung dieser Präparate verklingt, sowohl diejenige des Esters als diejenige der freien Säure. Eine Folge dieser Erscheinung ist, dass die Vermehrung der

Harnsäureausscheidung nach einmaliger Darreichung von 1 Gramm Ester etwas geringer ausfällt, weil sie ja langsamer als nach der Säure einsetzt. Dieser Unterschied gleicht sich aber aus, wenn man die Einnahme beider Mittel im Lauf des Tages verteilt, z. B. in vier Dosen von je 0,5 g.

Bei letzterem Darreichungsmodus steigt die 24 stündige Harnsäuremenge

mit 2-Phenylcinchoninsäure :	mit dem Aethylester :
von 0,7765 g. auf 1,2486 g.	von 0,7583 g. auf 1,237 g.
	von 0,7971 g. auf 1,318 g.
	von 0,8115 g. auf 1,4043 g.

Es ist demnach für die therapeutische Wirkung von Vorteil, diese Präparate refracta dosi einnehmen zu lassen ; ausserdem ist es nötig, um einen kräftigen Effekt zu erzielen, mindestens 2 Gramm pro die zu verabreichen.

Zum Schluss möchte ich noch die Aufmerksamkeit auf die von NICOLAIER und DOHRN schon beobachtete Tatsache lenken, dass die Harnsäureausscheidung in den dem Einnahmetag folgenden 24 Stunden fast durchweg geringer ausfällt als am Normaltag.

Wie man aus den Tabellen I und III entnehmen kann, tritt diese Erscheinung nach jeder starken Vermehrung der Harnsäureausscheidung deutlich auf. Es hat den Anschein, als ob der Vorrat an Harnsäure und harnsäurebildenden Purinkörpern, welchen der Organismus zur Zeit der Einnahme aufweist, durch die Wirkung der Phenylcinchoninsäure und ihrer Derivate einigermassen erschöpft würde.

Ich teile ganz die Ansicht BAUCH's (Arch. f. Verdauungskr. 1911), dass es sich bei der Wirkungsweise dieser Präparate hauptsächlich um eine Mobilisierung und beschleunigte Elimination der Urate durch die Niere handelt. Die Leistungsfähigkeit dieses Organs erreicht in der speziellen Ausscheidung der Urate dabei ihr Maximum und kann durch Diuretica nicht mehr gesteigert werden.

Neben dieser Harnsäureausschwemmung nehmen einige Autoren, unter anderen B. BAUCH, an, dass die Phenylcinchoninsäure auch die Produktion der Harnsäure durch primäre oder secundäre Anregung der enzymatischen Oxydation der Purinkörper vermehrt.

Es is nicht ausgeschlossen, dass ein solcher Vorgang stattfindet ; für die symptomatische Behandlung der Gicht mit diesen Mitteln ist es aber sehr wichtig, dass die vermutliche Produktionserhöhung der Harnsäure durch eine viel grössere Ausscheidung überwogen wird.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Jurjew (Dorpat).

Die Wirkung der Lecitine auf das Herz im Tierorganismus bei Vergiftungen

von

Prof. D. M. LAWROW und Priv. Doc. W. N. WORONZOW.

(1te Mitteilung).

Die Lecitine gehören zu den jenigen Lipoiden, welche ein sehr bedeutendes Interesse in teoretischer, so wie auch in practischer Hinsicht beanspruchen.

Die chemischen und biochemischen Eigenschaften der Lecitine sind in ihren Grundzügen zur Genüge geklärt. Engehend sind sie geschildert in der Monographie von Prof. J. BANG. (Chemie, und Biochemie der Lipoide, 1911). Wir werden uns nicht bei der Betrachtung derselben aufhalten : es würde uns zu weit von unserem jetzigen Thema fort führen.

Was die pharmakodynamischen und therapeutischen Eigenschaften der Lecitine anbetrifft, so muss darauf hingewiesen werden, dass sie lange nicht voll und eingehend studiert sind. Man braucht sich dareine nicht zu wundern, dass die Ansichten der Therapeuten bezüglich der curativen Wirkung der Lecitine schropf differieren.

So bezeugen die einen, dass die Lecitine gute therapeutische Einwirkung haben können bei so ernsten Erkrankungen, wie die Rachitis, die Scrophulose, Tuberkulose, verschiedene Formen der Anaemie u. s. w. (A. GILBERT, LEVY, R. SUZOR, CARRIÈRE, CLAUDE-ZAKY, SIEFFERT, LANDSBERG u. a.).

Die anderen verhalten sich sehr skeptisch gegenüber den therapeutischen Eigenschaften der Lecitine, oder aber sprechen sie denselben überhaupt jegliche therapeutische Wirkung ab.

Wenn man sich, a priori, auf Grund dessen, was uns über die biochemischen Grundeigenschaften der Lecitine bekannt ist, eine Vorstellung machen wollte, ob dieselben zur therapeutischen Anwendung geeignet sind, so müsste zugegeben werden, dass die Realität

der letzteren als sehr wahrscheinlich erscheint. Diese Vermutung wird vollständig bestätigt durch das Material, welches die an Tieren angegestellten Versuche ergeben haben; dieses bekräftigen auch diverse auf Menschen sich beziehende Beobachtungen.

So z. B. haben Tierexperimente gezeigt, dass die Lecitine im Stande sind verschiedene Infectionen (FERMI) und verschiedene Intoxicationen (J. NERKING, H. DE WAELE, D. LAWROW) recht bedeutend zu schwächen.

Die Tier- und Menschenversuche haben gezeigt, dass die Lecitine augenscheinlich die Assimilation des Stickstoffes, Phosphors und des Schwefels der Kost heben (CH. ARLÈS, A. DESGRES, A. ZAKY, B. SLOWZOW, etc.).

Bei so schweren Erkrankungen, wie die Syphilis, Tabes und progressive Paralyse, hat sich erwiesen, dass der menschliche Organismus auf die erwähnten krankhaften Zustände in der Weise reagiert, dass der Lecitingehalt des Blutplasmas stark steigt; in den Röhrenknochen hingegen fällt der Gehalt an diesen Phosphatiden zu gleicher Zeit (G. PERITZ). Es besteht also irgend ein biologischer Zusammenhalt zwischen der syphilitischen Infection und Intoxication — einerseits — und den Gewebe-Lecitinen des menschlichen Organismus — andererseits. Der erwähnte Autor nimmt an, dass als nächstes ursachliches Moment bei der Rückenmarksschwindsucht und der progressiven Paralyse die Verarmung des Organismus des Syphilitikers an Lecitinen Anzuschen ist.

Bei tuberkulösen Tieren und Menschen weist das Blutserum einen höheren Lecitingehalt auf, als in der Norm beobachtet wird. Die Lecitine besitzen die Fähigkeit die Tuberculine zu greifen und zu binden (A. CALMETTE, L. MASSOL, M. BRETON).

Bei chronischen Vergiftungen von Hunden und Kaninchen mittels Aethylalkohols fällt des Lecitingehalt der verschiedenen inneren Organe. (SCHUMOWA-SIEBER, BASKOW) u. s. w.

Diese und ähnliche Tatsachen, weisen überzeugend darauf hin, dass im Tierorganismus, speziell auch im menschlichen Organismus normaliter Beziehungen zwischen verschiedenen toxischen Substanzen, welche unmittelbar in den Organismus eingeführt sind, oder sich in demselben unter dem Einfluss dieser oder jener Infection bilden einerseits und den Gewebe-Lecitinen andererseits entstehen. Unter bestimmten Bedingungen können die Beziehungen für das Tier, welches diese oder jene Infection oder Intoxication durchmacht, sich günstig gestalten, s. die Versuche mit der therapeutischen Anwendung der Lecitine an Tieren bei einigen Infectionen und Intoxicationen.

Somit sind wir der Meinung, dass es nicht weniger fehlerhaft

ist bestimmte pharmakodynamische Eigenschaften der Lecitine zu ignorieren als ihre therapeutischen Vorzüge zu übertreiben. Der Umstand, dass die Lecitine in der modernen Pharmakotherapie keinen bedeutenden Platz einnehmen, kann nebenbei auch dadurch erklärt werden, dass die pharmakodynamischen Eigenschaften dieser Lipoide, wie schon oben erwähnt, verhältnissmässig wenig geklärt sind. Haben doch die Lecitine bis zur neuesten Zeit das Augenmerk der Untersucher in dieser Hinsicht verhaltnissmässig wenig auf sich gelenkt.

Unter anderen pharmakodynamischen Eigenschaften der Lecitine verdient ihre Fähigkeit auf das Herz einzuwirken der Aufmerksamkeit. Als erster hat Prof. B. DANILEWSKY auf diese Eigenschaft der Lecitine hingewiesen. Im Jahre 1906 machte er eine ausführliche Mitteilung über seine Untersuchungen bezüglich der Einwirkung der Lecitine auf's Herz von Kalt- und Warmblütern. Die Versuche waren an isolierten Frosch- und Kaninchenherzen angestellt.

Der Autor kommt zum Schluss, dass die Lecitine selbst in schwachen Lösungen (2-4 : 100000) einen deutlichen stimulierenden Einfluss auf den Herzmuskel ausüben ; stärkere Lösungen, wie 0,1 % und noch mehr concentrierte wirken in entgegensetzten Sinne, indem sie die Systole schwächen, den Puls verlangsamen u. s. w. ; dabei wirken sie direct auf den Herzmuskel. Die Lecitine sind ein wichtiger chemischer Regulator des Herzes.

KAKOWSKI hat ebenfalls die Wirkung der Lecitine auf das Herz von Fröschen und Warmblütern studiert. Auf Grund seiner Beobachtungen glaubt er, dass die Lecitine schon in sehr geringen Quantitäten eine stabile Verlangsamung der Contractionen am ausgeschnittenen Herz bedingen, in mittleren Dosen den Bewegungsapparat des Herzens schwächen, und in grossen Gaben denselben lähmen.

J. MICHAILOWSKY, der die Wirkung des « Lecitins » auf's isolierte Kaninchenherz studiert hat, kommt zu folgendem Schluss : « in 0,1-0,2 % Verdünnung besitzt Lecitin eine unzweifelhaft stimulierende Wirkung auf's Herz, indem es eine allmähliche, bisweilen sehr starke Vergrösserung der Herzschlagamplituden erzeugt, zugleich die Zahl derselben vergrössert und Alternationen, falls solche vorher vorhanden waren, zum Schwinden bringt. »

Im hiesigen pharmakologischen Institut hat M. KATZNELSON sich mit der Frage von der Einwirkung der Lecitine auf die Tätigkeit des isolierten Herzens von Warmblütern beschäftigt. Zuerst stellte er Versuche am normalen, nicht vergifteten Herzen ; später studierte er die Wirkung der Lecitine auf's Herz bei Vergiftungen des letzteren. Der Autor hat gefunden, dass die Lecitine schon in so geringen

Concentrationen wie 1 : 500,000 mehr oder weniger energisch die Herztätigkeit verstärken können.

Diese Versuche, welche den Versuchen KAKOWSKY's wiedersprechen, bestätigen die von B. DANILEWSKY gemachten Hauptschlüsse. Zur Vergiftung des Herzens nahm KATZNELSON Chinin, Aethyl-Alkohol, Chloralhydrat, Chloroform, Antipyrin, Phenol und Digitalin. Die Versuche mit dem vergifteten Herzen zeigten, dass die Lecitine auf das isolierte, unter der Einwirkung eines von den erwähnten Giften schwach gewordene Herz eine deutlich ausgesprochene stimulierende Wirkung erzeugen. Die Wirkung kann schon beobachtet werden bei beträchtlichen Verdünnungen der Lecitine, wie 1 : 50,000 und mehr.

Die Wirkung der Lecitine auf die Herzarbeit ist von M. LIFSCHITZ untersucht worden. Der Autor hat 12 Versuche angestellt. Er kommt zum Schluss auf Grund seiner Versuche, dass 1) das Lecitin den Blutdruck beeinflusst, indem es denselben erhöht und 2) kommt dem Lecitin eine augenscheinlich stimulierende Wirkung auf den Herzmuskel zu. Die Beeinflussung der Pulsfrequenz ist nicht konstant : wie Beschleunigung so auch Verlangsamung des Pulses werden beobachtet. Im allgemeinen hat der Autor Lecitin in verhältnissmässig geringen Gaben seinen Versuchstieren einverleibt, wie es scheint nicht über 0,1 gr auf 1 Kilo Körpergewicht. Der Autor macht folgende Bemerkung : « stellt man meine Resultate den an Warmblüterherzen erzielten gegenüber, so kann man konstatieren, dass sie nicht ganz übereinstimmen : nach den letzteren zu urteilen wäre eine viel intensivere Beeinflussung des Blutdruckes durch diese Substanz zu erwarten. Es ist auch durchaus möglich, dass bei einer anderen Versuchsanordnung, beispielweise bei längerer Versuchdauer und besonders bei Einverleibung von Lecitin einem geschwächten Organismus, eine stärkere stimulierende Wirkung des Lecitins auf den Blutkreislauf sich erzielen liesse.

So weit es uns bekannt ist sind die Versuche bezüglich der Wirkung der Lecitine auf's Herz auf die hier angeführten beschränkt.

Die Versuche, über die wir an dieser Stelle berichten wollen, bilden eine Fortsetzung der Versuchskette, die in unserem Institut im Jahre 1909 von Dr M. KATZNELSON begonnen wurde.

Wir haben uns zur Aufgabe gemacht die Wirkung der Lecitine im Tierorganismus auf das Herz zu studieren und zwar bei solchen allgemeinen Vergiftungen, bei denen das Centralorgan des Blutkreislaufes in der oder jener Weise unbedingt beeinflusst wird.

Zunächst haben wir uns für die erste Versuchsreihe nur auf fünf Substanzen bschränkt.

A. GILBERT, L. FOURNIER. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 53.

Levy. *Berl. Klin. Wochenschrift*, 42.
R. Suzor. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 53.
Carrière. *Bulletin méd.*, 1902.
Claude-Zaky. *Therap. Monatsh.*, 1902.
Sieffert. *Allg. med. Zentral-Ztg.*, 1903.
M. Ide. *Traité de Thérapeutique*.
Fermi. *Zentralblatt f. Bakt.*, 45.
J. Nerking. *Münch. Med. Wochenschr.*, 1909.
H. de Waele. *Zschr. f. Immunit. Forsch. und exp. Ther.* 3/1909.
Ch. Ariès. *Thèse de Paris*, 1902.
A. Desgrez. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 54.
B. Slowzow. Die biologische und therapeutische Bedeutung der Lecitine. S. Petersburg, 1906.
D. Lawrow. Zur Frage des Einflusses der Lecitine auf die Wirkung der Arzneimittel. Berichte der Pirogow. Gesellschaft an der Kaiserl. Jurjewer (Dorpat) Universität III J. 9. 1911.
Calmette. *Compt. rend. de l'Acad. des Sciences*, 11/6 1908.
N. Schumowa-Sieber. *Bioch. Zschr.* 23.
A. Baskow. *Zschr. f. physiol. Chemie*, 62.
W. Danilewsky. *Charkower Med. Journ.* 1906, n° 1.
I. Michailowsky. Dissertation, Charkow. Zur Lehre über die physiologische Wirkung der Producte der regres iven Metamorphose auf den Blutdruck bei Kalt und Warmblütern, 1910.
M. Lifschitz. Die Einwirkung einiger Producte der regressiven Metamorphose auf den Blutdruck bei Warmblütern. Dissert., Charkow, 1910.
A. Kakowsky. Der Wirkung verschiedener Substanzen auf das isolierte Herz von Warm- und Kaltblütern. Dissert. 1904.
M. Katznelson. Die Wirkung der Lecitine auf die Arbeit des isolierten Tierherzens, *Annallen der Kaiserl. Dorpater Universität*, 1910.

II.

Bei unseren Versuchen haben wir uns zum Vergiften des Herzens folgender Substanzen bedient : Aethyl-alcohol, Chloral-hydrat, Aether, Chloroform und Muskarin.

Chloralhydrat wurde entweder per se genommen oder mit Salzsaurem Morphium, dessen wir uns bedienten um die Allgemeinnarkose zu verstärken. (Siehe die Versuche 1–6).

Aethyl-alcohol wurde zusammen mit Aether (vorausgehende leichte Narkose), Chloralhydrat, Chloroform, oder Morphium angewandt. (Siehe die Versuche 7—12).

Die Versuche mit Vergiften mittels Aether und Chloroform wurden angestellt um die belebende Wirkung der Lecitine auf's Herz bei Allgemeinnarkose zu studieren: dabei wurde letztere noch durch Chloral-hydrat oder Morphium unterstützt: es handelte sich also streng genommen um kombinierte Narkosen((Siehe die Versuche 13–19).

Mit Muskarin sind 18 Versuche gemacht worden: 4 dienten zum Vorstudium (20–23), 7 wurden mit Lecitinen gemacht (24–29 und 33) und 7 dienten zur Kontrolle (30, 31, etc.).

Im ganzen sind 40 Versuche gemacht worden. Das Lecitinpraeparat haben wir persönlich auf folgende Weise hergestellt. Eigelb wurde zunächst mittels durchglühten schwefelsauren Natriums entwässert: darnach wurde daraus (bei Zimmertemperatur) ein Aetherextract hergestellt. Der Aetherextract wurde bei mehr oder weniger niedriger (nicht über 40-45° C) Temperatur kondensiert und zuletzt mit Aceton gefällt. Zur Reinigung wurden die Lecitine in Aether gelöst und nochmals mittels Aceton gefällt. Diese Procedur wurde fünf Mal wiederhohlt. Das auf diese Weise erhaltene Praeparat war von hell-gelber Farbe, wachs-weicher Consistenz, in Aether leicht lösbar, enthielt Spuren von Asche.

Sämtliche Versuche sind mit ein-und denselben Lecitinpraeparat ausgeführt, das unter Aceton aufbewarht wurde. Vor dem Versuch wurde ein kleines Quantum des Praeparates im Laufe von 2-3 Tagen bei niedriger Temperatur im Vacuum-Exsiccator getrocknet: darnach wurde daraus unmittelbar vor dem Versuch eine Emulsion angefertigt; hierzu bedienten wir uns einer 0,9 % Kochsalzlösung.

Die Lecitine gaben eine sehr zarte, sehr dauerhafte Emulsion: vor der Anwendung wurde die Emulsion nochmals wiederhohlt durch hygroscopische Watte filtriert.

Fast zu sämtlichen Versuchen benutzten wir eine 5 % Lecitinemulsion, die sich als ganz zweckmässig erwies. Vor der intravenösen Einverleibung wurde dieselbe bis 38-40° C angewärmt. Es wurde langsam injiciert, besonders in den Fällen, wo ein mehr oder weniger beträchtliches Quantum einverleibt wurde.

Das Muskarinpraeparat war auf folgende Weise angefertigt. An der Luft getrocknete Pilze wurden mittels 80 % Alcohol extrahiert: die Extracte wurden zusammengegossen und der Alcohol bei 60-65° C aus denselben entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde wieder behufs Entfernung von harzigen Substanzen mittels Chloroform und Aether bearbeitet: darnach wurde mit 0,5 % Schwefelsäure extrahiert. Aus der sauren Lösung wurden die Basen mittels Phosphorwolfram-säure gefällt. Nachdem das Sediment, welches mittels 0,5 %

Schwefelsäure, in der etwas Phosphor-wolframsäure enthalten war, durchgewaschen war, wurde es bei Zimmertemperatur mittels Aetzbaryt zerlegt : die Lösung, in der ein gewisser Ueberschuss der erwähnten Base enthalten war, wurde mit Kohlensäure bearbeitet und bei 40-45° C condensiert. Die so erhaltene Lösung enthielt keine Mineralsubstanzen und besass eine ausgeprägte Wirkung auf das entblösste Froschherz : 0,1 Tropfen dieser Lösung brachte das Herz zum Stillstand nach mehreren Secunden.

Die erwähnte Lösung, in der natürlich auch andere aus dem Fliegenpilze extrahierte Basen enthalten waren, besass eine scharf ausgeprägte Muskarin-ähnliche Wirkung und wurde als Muskarinlösung zu den Versuche angewandt : in den Protokollen ist sie benannt « Stammlösung » des Muskarins.

Wir benutzten zu unseren Versuchen (abgesehen von einigen Versuchen) nur solche Tiere, welche bis dahin nicht zu solchen Versuchen verwandt waren, die eine irgend wie mögliche länger dauernde Einwirkung auf die Kreislauforgane, ebenso auch auf die Nieren, die Leber und das Centralnervensytem haben konnten.

Die der Prüfung unterliegende Substanz wurde dem Tier durch eine Kanüle in die v. jugularis eingeführt : eine zweite, in die art. carotis eingeführte Kanüle wurde mit dem Manometer eines Kymographions vereinigt. Im Röhrchen, das die arterielle Kanüle mit dem Manometer vereinigte, war eine gesättigte Sodalösung enhalten.

In den Versuchstabellen ist nicht immer die Curareeinverleibung angeführt, um einige besonders complicierte Protokolle nicht noch zu verlängern. Im Allgemeinen wurde Curare mit Vorsicht, je nach Bedarf, in solchen Quantitäten, wie gerade nötig war um das Tier unbeweglich zu machen, eingeführt. In den Versuchsprotokollen werden nur einige Cardiogramme angeführt : es sind speziell diejenigen, welche dazu dienen die Veränderungen, welche sich auf's Herz und den Blutdruck bezogen, zu demonstrieren. Für die Versuche, welche als Controlle dienen, sind die entsprechenden Cardiogramme gewählt worden. In den Tabellen bedeutet P die Zahl der Herzcontractionen, A die Pulsamplitude, H die Höhe des Blutdruckes, F die Zeit. Bei der Bezeichnung der Pulsamplitude sind die Daten bezüglich der Kleinsten und Grössten angegeben.

Die Höhe des Blutdruckes als Mittelgrösse gegeben : es wurden dazu gewählt die Zahlen, welche den 5 höchsten und 5 niedrigsten Daten entsprachen, im gegebenen Momente des Versuches. Natürlich können solche Mittelzahlen nicht den Anspruch erheben auf grosse Genauigkeit : jedoch sind sie zu Vergleichszwecken durchaus brauchbar.

Während der Versuche wurden die Tiere zur Vermeidung von Abkühlten gut mit Handtrichern zugedeckt.

Bei den Versuchen mit Muskarin, wurde in den Fällen, wo die Muskarineinverleibung von beträchtlicher Speichelabsonderung begleitet war, dem Tiere in entsprechender Quantität die 0,9 %-ige Kochsalzlösung eingeführt.

Fast zu allen Versuchen bedienten wir uns, wie schon oben erwähnt, der 5 % Lecitinemulsion; diesbezüglich sind in den Protokollen keine speziellen Vermerke gemacht worden. In den Fällen, wo die Emulsion von anderer Concentration war, finden sich in den entsprechenden Protokollen besondere diesbezügliche Vermerke.

Versuche mit Chloral-hydrat.

Bei den Versuchen wurde Chlorathydrat in 3-5 % Lösungen angewandt; Morphium hydrochloricum — in 1-2 % Lösungen

Das Digitalis-Präparat, dessen wir uns bei unseren Versuchen bedienten, war vorher geprüft: in Gaben von einigen Milligrammen rief es am nicht vergifteten Herzen eine sehr starke, typische Digitalinwirkung hervor.

Versuch I.

Junge Hündin; Gewicht 6,3 Kilo.
10 Uhr 8 Min. 0,025 gr Morph. mur. subcutan.
10 Uhr 19 Min. 0,06 gr Chloralhydrat subcutan.
10 Uhr 31 Min. 0,025 gr Morph. mur. subcutan.
10 Uhr 33 Min. Curare intravenös.
10 Uhr 40 Min. — 10 Uhr 44 Min. Curare intravenös.
Lecitinemulsion 4 %.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St 44 M	60	30 – 45 mm	162 mm.	2	Chloralhydrat = 0,08 grm.
10 „ 59 „	—	—	—	—	
11 „ 08 „	54	16 – 24 „	132 „	8	
11 „ 09 „	—	—	—	–	Chloralhydrat = 0,04 grm.
11 „ 16 „	—	—	—	—	Chloralhydrat = 0,04 grm.
11 „ 20 „	—	—	—	—	Chloralhydrat = 0 08 grm.
11 „ 21 „	—	—	—	- -	Kurare.
11 „ 26 „	84	7 – 15 „	134 „	14	
11 „ 27 „	·	—	—	—	0 5 ccm. Lecitinemulsion.
11 „ 30 „	-	—	—	—	0,5 ccm. „ „

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St 35 M	–	–	—	—	2,0 ccm Lecitinemulsion
11 " 45 "	84	10 20 mm.	152 mm.	22	
12 " 15 "	–	—	–	—	Kurare.
12 " 19 "	69	16—35 "	156 "	26	
12 " 20 "	—	—	—	—	Chloralhydrat = 0,1 grm.
12 " 37 "	–	–	–	—	Chloralhydrat = 0,1 "
12 " 47 "	—	—	—	–	Kurare.
12 " 53 "	104	3–6 "	144 "	33	
12 " 54 "	–	—	--	--	Chloralhydrat = 0,1 grm
1 " 05 "	—	—	—	–	Chloralhydrat = 0,2 "
1 " 25 "	--	–		—	Kurare.
1 " 34 "	—	–	—	—	Chloralhydrat = 0,2 grm.
1 " 41 "	104	2 5 "	137 "	42	
1 " 42 "	—	—	—	—	10 ccm. Lecitinemulsion
2 " 23 "	—	—	—	—	
2 " 24 "	132	2 5 "	141 "	57	
2 " 25 "	—	—	—	—	Coffein-natriosalicyl. = 0,05 gr
2 " 37 "	124	2 5–7 "	149 "	63	
2 " 39 "	—	—	–		6 ccm Lecitinemulsion
2 " 49 "	130	3–8 "	150 "	67	
2 " 50 "	—	--	—	—	Coffein-natriosalicyl. = 0,1 grm.
2 " 57 "	108	3 5–16 "	176 "	71	

Das Tier hat also zuerst 0,3 gr. Chloralhydrat erhalten (= 0,05 gr. auf 1 Kilo Körpergewicht) und 0,05 Morph.-hydrochlor. Zuerst waren die Herzcontractionen kräftig und regelmässig im Rythmus, dann wurden sie 2-3 mal schwächer (siehe Curve N. 14) ; sie bleiben aber dabei genügend kräftig und regulär. Der Blutdruck sank unter dem Einfluss der ersten Gaben von Chloralhydrat und Morphium fast auf 30 Millimeter. Die Einführung von 3 ccm. einer 4 % Lecitin-emulsion (= 0,12 gr. Lecitin = 0,002 gr. auf 1 Kilo Körpergewicht) bewirkte eine schnelle und bedeutende Verstärkung der Herzcontractionen und hob den Blutdruck.

Die darauf folgende Einverleibung von Chloralhydrat (bis 0,16 gr. auf 1 Kilo Körpergewicht) bewirkte eine scharf ausgeprägte

Abschwächung der Herztätigkeit: der Blutdruck hingegen wurde dadurch wenig herabgesetzt.

Das jetzt zum zweiten Mal eingeführte Lecitin (0,4 gr.) belebte das Herz nicht; letzteres wurde auch von der ersten, verhältnissmässig beträchtlichen Coffeindosis nicht angeregt. Zum Schluss des Versuchs konnte eine Belebung des Herzens beobachtet werden, welche die zweite grössere Gabe von Coffein bewirkt hatte.

Versuch II.

Hund, Gewicht 3,6 Kilo.
9 Uhr 40 Min. Morph. muriatic. = 0,0375 gr subcutan.
9 Uhr 46 Min. Morph. muriatic. = 0,025 gr subcutan.
10 Uhr 17 Min. — 10 Uhr 41 Min. Chloralhydrat. = 0,3 gr intravenös, = 0,08 gr auf 1 Kilo Körpergewicht.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 49 M.	76	13 - 21 mm.	85 mm.	16	
10 » 58 »	–	—	—	—	0,5 ccm. Lecitinemulsion.
11 » 02 »	—	—	—	—	0,5 » »
11 » 17 »	—	—	—	—	0,5 » »
11 » 35 »	54	27 36 »	102 »	28	
11 » 37 »	—	—	—	-	1,5 » »
11 » 43 »	51	25—31 »	107 »	31	
11 » 46 »	—	—	–	—	Kurare.
12 » 17 »	—	—	—	--	3 ccm. Lecitinemulsion.
12 » 19 »	78	17—31 »	91 »	37	
12 » 24 »	100	5 - 14 »	89 »	38	
12 » 29 »	–	—	—	—	3 » »
12 » 43 »	120	1 5 6 »	64 »	43	Unregelmässiger Puls.
12 » 54 »	--	---	–	—	Aderlass (22 ccm.) 25 ccm 0,9 % Kochsalzlosung intravenos.
1 » 00 »	—	—	—	—	Coffein. natriosalicyl. = 0,05 grm.
1 08 »	–	–	—	-	Coff. natriosalicyl = 0,1 grm.
1 » 09 »	160-180	0 5 - 2 »	52 »	48	
1 » 13 »	—	–	--	—	Digitalin pur. = 0,005 grm.
1 » 22 »	42	7 36 »	76 »	54	Dicrotischer Puls.
1 » 23 »	--	-	—	—	3 ccm. Lecitinemulsion
1 » 30 »	—	–	--	-	3 » »
1 » 35 »	81	1,5 - 13 »	53 »	59	Unregelmässiger Puls.

Das Tier hat eine verhältnissmässig grosse Dosis Chloralhydrat, = 0,08 gr. auf's kilo Körpergewicht, — erhalten. Die Herzcontractionen waren vor der Einführung von Lecitinen kräftig und regelmässig. Zuerst bewirkten die Lecitine, — 0,04 grm. auf's kilo Körpergewicht, — eine bedeutende Kräftigung der Herzcontractionen. (Curve 28-31). Bei der weiteren Einführung von Lecitingaben begann die Herzkraft schnell abzunehmen und zuletzt wurden die Contractionen so schwach, dass sogar 0,15 Coffeinum natrio-salicylicum nicht vermochten es wiederzubeleben.

Ob das Herz bei den grösseren Lecitindosen durch diese selber geschwächt wurde, oder ob die eingetretene Schwäche durch die weitere Entwickelung der Wirkung des Chloralhydrates erklärt werden kann, muss diese Frage vorläufig offen gelassen werden. (Die Wirkung grösser Lecitindosen bei einigen Vergiftungen, vergl. D. M. LAWROW « Zur Frage des Einflusses der Lecithine auf die Wirkung... »

Versuch III.

Junger Hund ; Gewicht 5,6 Kilo.
10 Uhr 14 Min. 0,025 gr Morph. muriatic. subcutan.
10 Uhr 29 Min. 0,025 gr Morph. muriatic. subcutan.
10 Uhr 40 Min. Curare.

T		P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St.	51 M.	42	14 - 18 mm.	98,6 mm.	1	
11 »	03 »	—	—	—	—	Chloralhydrat = 0,3 grm.
11 »	10 »	—	—	—	—	
11 »	22 »	51	12—16 »	84 »	8	
11 »	23 »	—	—	—	—	1 ccm. Lecitinemulsion.
11 »	38 »	—	—	-	—	1 ccm. » »
12 »	17 »	—	—	—	—	1 ccm » »
12 »	19 »	96	14 21 »	137 »	18	
12 »	26 »	—	—	—	—	5 ccm. » »
12 »	49 »	—	—	—	—	
12 »	57 »	—	—	—	—	Morphium muriat = 0,05 grm.
1 »	20 »	84	5 - 11 »	134 »	32	
1 »	21 »	—	—	—	—	Coffein-natriosalicyl = 0,05 »
1 »	28 »	75	13 - 20 »	129,6 »	35	

T		P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
1 St	31 M	—	—	—	—	Digitalinum pur = 0 0025 grm.
1 »	37 »	66	21--26 mm	138,8 mm.	39	
1 »	38 »	—	—	—	—	6 ccm. Lecitinemulsion
1 »	42 »	60	27 – 35 »	130 »	42	
2 »	04 »	99	4,5 –13 »	130 »	46	
2 »	08 »	—	—	—	—	10 ccm. Lecitinemulsion
2 »	18 »	87	2 – 7 »	124 »	49	Unregelmässiger Puls.

Die Hercontractionen waren vor der Gabe von Chloralhydrat kräftig und regelmässig ; 0,3 gr Chloralhydrat beeinflussten die Herzcontractionen unbedeutend : so war es vor der Lecitininjection. Die Einverleibung von 0,15 gr Lecitin, = 0,027 gr auf's Kilo Körpergewicht, verstärkten die Herzcontractionen, jedoch nicht bedeutend ; der Blutdruck wurde recht stark beeinflusst : er stieg höher, als er vor dem Einführen von Chloralhydrat war (Curve 18). Die weiteren Lecitingaben (0,25 gr) hatten zur Folge ein Abschwächung der Herzcontractionen. Das durch Coffein und Digitalin belebte Herz erschlaffte verhältnissmässig bald zum Schluss des Versuches, als die Lecitinemulsion wieder eingeführt wurde (16 ccm. = 0,8 gr Lecitin). Möglicherweise war diese Schwäche dadurch bedingt, dass die eingeführten Lecitine das Coffein und Digitalin gebunden hatten.

Versuch IV.

Kaninchen ; Gewicht 3,1 Kilo.
11 Uhr 20 Min 11 Uhr 28 Min — 0,1 gr Chloralhydrat intraperitoneal,
11 Uhr 38 Min. intravenös 0,05 gr Chloralhydrat.
11 Uhr 40 Min. — 11 Uhr 44 Min. Curare.

T	P	A	H.	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St. 59 M.	260—280	1 mm.	118 mm	5	
12 » 10 »	—	—	—	—	Kurare.
12 » 14 »	—	—	—	—	Chloralhydrat = 0,1 grm.
12 » 30 »	220	0,5—1 »	105 »	12	
12 » 33 »	—	—	—	—	1 ccm. Lecitinemulsion.
12 » 40 »	—	—	—	—	3 ccm. » »
12 » 49 »	—	—	—	—	
12 » 52 »	250—275	0 5—1 »	115 »	17	
1 » 13 »	230	11,—5 »	130 »	23	
1 » 16 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
1 » 29 »	240	1 5 2 »	150 »	30	
1 » 33 »	—	—	—	—	5 ccm. » »
1 » 45 »	—	—	—	—	5 ccm. » »
1 » 55 »	250	1 »	126 »	39	
1 » 56 »	—	-	—	—	15 ccm. » »
2 » 33 »	—	-	—	—	
2 » 43 »	108	2 - 15 »	147 »	49	Unregelmässiger Puls.
2 » 48 »	—	—	—	—	5 ccm. Lecitinemulsion.
3 » 05 »	90	5—16 »	136 »	57	
3 » 10 »	—	-	—	—	5 ccm. » »
3 » 15 »	95	7—13 »	105 »	60	
3 » 27 »	108	4 12 »	94 »	64	

Bei diesem Versuch ist ein bedeutendes Quantum Chloralhydrat, = 0,08 gr auf's Kilo Körpergewicht, eingeführt. Vor der Gabe von Lecitinen waren die Herzcontractionen recht schwach ; der Blutdruck war befriedigend. 0,35 gr Lecitine, = bis 0,11 gr auf's Kilo Körpergewicht, — kräftigten die Herzcontractionen in bedeutendem Maasse und hoben den Blutdruck ; 0,5 gr auf's Kilo bewirkten eine scharf

ausgeprägte Verstärkung der Herzcontractionen (siehe Curve 49): beim weiteren Einführen von Lecitinen verstärkten sich die Herzcontractionen noch mehr, der Puls war regulär rhytmisch, der Blutdruck recht hoch (siehe Curve 57). Bis zum Ende des Versuches bleiben die Herzcontractionen viel energischer, als das bei Kaninchen normaliter beobachtet wird.

Da zum Schluss des Versuches mit den Lecitinen zusammen ein recht beträchtliches Quantum physiologischer Kochsalzlösung eingeführt wurde, so lag es nah anzunehmen, dass ein Teil des durch die Einverleibung der Lecitinemulsion erzielten Endefektes auf's Conto der Zunahme des Blutvolums zuzuschreiben ist, das mit der Lecitineingabe verbunden war; bei dieser Zunahme des Blutvolums muss eine verstärkte Auswaschung des Giftes aus den Zellen stattfinden, welche dasselbe ergriffen haben, also auch aus den Zellen des motorischen Nervenapparates des Herzens. Eine solche Zunahme des Blutvolums kann schon an und für sich zur Belebung des Herzens beitragen. Da wir alle diese Erwägungen in Betracht zogen, so stellten wir noch einen besonderen Versuch an, der zum angegebenen als Controlle dienen sollte. (S. Versuch 6*a*).

Versuch V.

Kaninchen; Gewicht 3 Kilo.
9 Uhr 56 Min. intraperitoneal 0,05 gr Chloralhydrat.
10 Uhr 9 Min. intravenös 0,05 gr Chloralhydrat.
10 Uhr 22 Min. Curare.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St 26 M.	260 – 275	0,5 – 1 mm.	138 mm	1	
10 " 32 "	270 – 300	0,5 – 1 "	141 "	4	Kurare
10 " 35 "	—	—	—	—	28 ccm Lecitinemulsion.
12 " 13 "	—	—	—	—	
12 " 15 "	220	0,5—1 "	110 "	25	
12 " 23 "	—	—	—	·	5 ccm " "
12 " 32 "	180	0,5 – 1,5 "	111 "	30	
12 " 40 "	140	1,0—4 "	106 "	32	
1 " 04 "	152	1 – 2 "	117 "	35	
1 " 27 "	155	1—3 "	122 "	39	
1 " 31 "	—	—	—	—	5 ccm " "

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
1 St. 51 M.	—	—	—	—	5 ccm. Lecitinemulsion
1 » 52 »	174	1,5—2,5 mm	122 mm.	45	
2 » 10 »	—	—	—	—	5 ccm » »
2 » 38 »	155	1,5—2,5 »	140 »	53	
2 » 42 »	—	—	—	—	5 ccm » »
2 » 50 »	115	5—14 »	133 »	54	
3 » 03 »	—	—	—	—	5 ccm. » »
3 » 08 »	75	9 17 »	137 »	59	
3 » 29 »	72	16—24 »	144 »	64	
3 » 32 »	—	—	—	—	5 ccm. » »
3 » 45 »	98	5—11 »	144 »	69	

Die Herzcontractionen waren vor dem Einführen der Lecitinemulsion nicht stark. (Curve 4).

Die Lecitine in einer Dosis von 0,55 gr pro Kilo des Tieres verstärkten recht bedeutend die Herzcontractionen (Curve 39). Beim weiteren Einführen der Lecitine (bis 0,88 gr pro Kilo) trat eine sehr grosse Verstärkung der Herzcontractionen ein (Curve 54 und folgende).

Da beim vorliegendem Versuche eine beträchtliche Flüssigkeitsmenge (68 ccm.) ins Blut eingeführt wurde, so ist der ganze Effect nicht nur der Lecitinemulsion, sondern auch teilweise der mit der letzteren eingeführten physiologischen Lösung zuzuschreiben. Der Einfluss grösser Mengen physiologischer Lösung ist aus dem Kontrollversuch *6a* zu ersehen.

Versuch VI.

Katze. Gewicht 5,4 Kilo.
10 Uhr 7 Min. — 10 Uhr 42 Min. 5 ccm. 5 % Chloralhydratlösung.
10 Uhr 44 Min. Curare.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St 45 M.	220	0,5—2,5 mm.	175 mm	1	
10 » 54 »	—	—	—	—	Kurare.
11 » 03 »	185	0,5—1 »	81 »	6	
11 » 16 »	—	—	—	—	Kurare.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 » 29 »	180	0,5 mm.	79 mm.	12	
11 » 31 »	—	—	—	—	2 ccm. Lecitinemulsion.
11 » 51 »	—	—	—	—	2 » »
12 » 06 »	—	—	—	—	Kurare.
12 » 25 »	180	1—1,5 »	118 »	23	
12 » 46 »	—	—	—	—	2 ccm. Lecitinemulsion.
12 » 49 »	156	1,5 - 2 »	94 »	27	
1 » 13 »	—	-	—	—	Kurare.
1 » 15 »	160	3—4 »	77 »	33	
1 » 39 »	—	—	—	—	Kurare.
1 » 50 »	132	3 - 5 »	91 »	40	
2 » 06 »	—	—	—	—	Kurare
2 » 15 »	—	—	—	—	10 ccm. Lecitinemulsion.
2 » 20 »	—	-—	—	—	
2 » 28 »	125	5 7 »	115 »	48	Kurare.
2 » 30 »	—	-	—	—	10 ccm. Lecitinemulsion.
2 » 39 »	—	—	—	—	
2 » 52 »	—	---	—	—	20 » »
3 » 06 »	—	—	—	—	
3 » 07 »	164	3 —4 »	98 »	54	
3 » 19 »	—	—	—	—	10 » »
3 » 21 »	—	—	—	—	Kurare.
3 » 31 »	—	—	—	—	10 ccm. Lecitinemulsion.
3 » 40 »	—	—	—	—	
3 » 42 »	140	2 —3,5 »	109 »	64	
3 » 46 »	-	—	—	—	13,5 ccm. »
4 » 08 »	166	1 2,5 »	111 »	70	

Das Herz war recht stark vergiftet (siehe Curve 12). 0,037 gr Lecitine auf's Kilo Körpergewicht belebten die Herzcontractionen ganz beträchltich (Curve 23). Letzteres war recht scharf ausgesprochen bei der weiteren Einführung von Lecitinen bis 0,055 gr auf's Kilo Gewicht (siehe Curve 27-40). Der grösste Effect wurde erreicht bei

0,15 gr auf 1 Kilo (siehe Curve 48). Bei weiteren Lecitingaben wurden die Herzcontractionen immer schwächer und schwächer; sie blieben jedoch kräftiger als zu Beginn des Versuches. Wie aus diesem Versuch zu ersehen ist, wurden die Lecitine selbst in so beträchtlicher Dosis, wie 0,83 gr auf's Kilo Körpergewicht, befriedigend vom Herzen vertragen.

Versuch VI^a

Kaninchen; Gewicht 2,5 Kilo.
9 Uhr 38 Min. 0,1 gr Chloralhydrat. intraperitoneal.
9 Uhr 54 Min. 0,05 gr Chloralhydrat. intravenös.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
9 St. 57 M	280	1—1.5 mm	118 mm	1	
9 " 59 "	—	—	—	—	Kurare
10 " 17 "	270	0,5—1,5 "	110 "	3	
10 " 19 "	—	—	—	—	1 ccm 0,9 °/. NaCl-lösung.
10 " 24 "	—	—	—	—	Kurare.
10 " 30 "	—	—	—	—	Chloralhydrat = 0,05 grm.
10 " 35 "	230-250	0,5 - 1,5 "	94 "	4	
10 " 52 "	—	—	—	—	1 ccm 0,9 °/₀ NaCl-lösung.
10 " 55 "	—	—	—	—	Kurare.
10 " 58 "	210	0,5 - 1,5 "	102 "	6	
10 " 59 "	—	—	—	—	1 ccm 0,9 °/₀ NaCl-lösung.
11 " 08 "	—	—	—	—	2 ccm. " " "
11 " 13 "	210	1 — 1,5 "	96 "	8	
11 " 33 "	200	1 - 1,5 "	92 "	10	
11 " 35 "	—	—	-	—	7 ccm. 0,9 °/₀ NaCl-lösung.
11 " 52 "	—	—	—	—	
11 " 55 "	180	1 — 2 "	99 "	12	
12 " 04 "	—		—	—	5 ccm 0,9 °/₀ NaCl-lösung.
12 " 15 "	190	1 2 "	98 "	15	
12 " 17 "	—	—	—	—	5 ccm. " " "
12 " 33 "	—	—	—	-	5 ccm " " "
12 " 40 "	174	1 2 "	98 "	17	
12 " 52 "	—	-	—	—	5 ccm " " "

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
1 » 03 »	155	1—2.5 m m.	101 m m.	19	Unregelmässiger Puls.
1 » 08 »	—	—	—	—	5 ccm 0 9 % NaCl-lösung.
1 » 14 »	145	1,5 3 »	100 »	20	Unregelmässiger Puls.
1 » 31 »	—	—	—	—	5 ccm 0 9 % NaCl-lösung.
1 » 35 »	140	1,5—3 »	106 »	22	Unregelmässiger Puls.
1 » 40 »	135	2 5 »	102 »	25	

Bei diesem Versuche war das Herz vor der Einführung von physiologischer Kochsalzlösung recht schwach vergiftet (Curve 3).

TABELLE I.

NN der Versuche	Tier	Die zur Vergiftung verwandten Substanzen	Der Grad der Vergiftung des Herzens. Die Einwirkung der Lecitine.
1	Hund 6,3 k.	1) Chloralhydr 0,3 morph muriatic. 0.05 2) Chloralhydrat nochmals 0.7	1) Vergiftung des Herzens mittleren Grades 0 02 Lecitine auf 1 kilo (*) bewirkten eine deutliche Belebung der Herztätigkeit 2 Starke Herzvergiftung Lecitine bis 0.12 auf 7 kilo, keine Belebung.
2	Hund 3 6 k.	Chloralhydrat 0,3 Morph. mur. 0,06	Vor der Verabreichung der Lecitine war die Herzvergiftung schwach 0 3 Lecitine belebten das Herz stark; bei noch grösseren Lecitindosen entwickelte sich betrachtliche Herzschwäche.
3	Hund 5 6 k.	Chloralhydrat 0.3 Morph. muriatic 0 05	Vor der Lecitinverabreichung leichte Herzvergiftung 0.15 Lecitine verstärkten einigermassen die Herzcontractionen; bei weiteren Lecitingaben (0 25) nahm die Herzkraft ab Das durch Coffein u Digitalin wieder belebte Herz wurde wieder schwacher als die Lecitineinführung von neuem begann. (0,8 gr).
4	Kaninchen 3,1 k.	Chloralhydrat 0 25	Betrachtliche Herzvergiftung Bedeutende Verstarkung der Herzcontractionen bei 0.35 Lecitine, scharf ausgepragte Kraftigung bei 1.6 - 2.1 (0.7 auf 1 kilo).
			(*) Gewicht des Versuchstieres.

NN der Versuche	Tier	Die zur Vergiftung verwandten Substanzen	Der Grad der Vergiftung der Herzens Die Einwirkung der Lecitine
5	Kaninchen 3 k	Chloralhydrat 0,1	Vor der Verabreichung der Lecitine Herzvergiftung mittleren Grades. 0.55 Lecitine auf's Kilo belebten das Herz ganz bedeutend; 0.88 auf 1 Kilo riefen eine sehr scharf ausgeprägte Kräftigung hervor.
6	Katze 5.4 k	Chloralhydrat 0.25	Recht bedeutende Herzvergiftung Beträchtliche Belebung des Herzens bei 0,037 Lecitine, sehr starke bei 0,055 u. scharf ausgeprägte bei 0.15 auf's kilo. Bei grosseren Gaben Schwachung des Herzens (0,83 auf's kilo Gewicht).

Die Einführung von physiologischer Kochsalzlösung in der Menge von 42 ccm. belebte das Herz merklich, jedoch lange nicht in so intensivem Maasse, wie das am Versuche 4, bei Einführung von Lecitinemulsion zu beobachten war.

Beim Vergleich der Einwirkung der physiologischen Kochsalzlösung mit der Wirkung der Lecitinemulsion muss weiter auch der Umstand in Betracht gezogen werden, dass im Versuche 4 die Herzvergiftung stärker war, als im betrachteten Versuche. Endlich muss noch bemerkt werden, dass im Versuche *6a* die Contractionen des mittels physiologischer Kochsalzlösung wieder belebten Herzens bis zum Schluss der Versuches unregelmässig blieben. Eine solche Irregularität wurde beim Versuch 4 nur temporär beobachtet. Die Ergebnisse der eben beschriebenen 6 Versuche sind auf der Tabell 1 zusammengestellt. Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, dass :

1) Die Lecitine sind im Stande die Tätigkeit eines mittels Chloralhydrats vergifteten Herzens zu beleben : diese Wiederbelebung kann sehr energisch sein.

2) Die belebende Lecitinwirkung tritt an den Tag bei schon so geringen Dosen wie 0,02 gr auf 1 Kilo Körpergewicht des Versuchstiers (siehe Vers. N. 1).

3) Selbst in so grossen Dosen, wie 0,88 gr auf 1 Kilo, können die Lecitine vom Herzen vertragen werden, ohne Vergiftungserscheinungen (siehe Vers. 5).

4) Grosse Lecitingaben können augenscheinlich auch eine schwächende Wirkung haben sowohl auf das vergiftete, wie auch, im Gegenteil, auf das belebte Herz (2, 3, 6).

5) Die belebenden Dosen schwanken individuell recht beträchtlich.

Versuche mit Aethyl-Alcohol.

Wir benutzten den Aethyl-alcohol in 40 % Lösung. Die intravenöse Einführung desselben erforderte besonderer Vorsicht, da Lösungen von erwähnter Concentration reizend auf das Endocard wirken. Deshalb wurde die Lösung besonders langsam injeciert.

Versuch VII.

Katze; Gewicht 2,5 Kilo.
9 Uhr 40 Min. — 10 Uhr 40 Min. Injection von 3 ccm. 5 % Chloralhydrat Lösung, intraperitoneal.
Sehr leichte Aethernarkose.
10 Uhr 3 Min. Curare.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen.
10 St. 14 M.	240	1—1,5 mm.	72 mm.	2	
10 » 27 »	200	2 »	55 »	5	
10 » 30 »	—	—	—	—	4 ccm. 40 % Alcohol.
10 » 37 »	—	—	—	—	
10 » 50 »	190	2—2,5 »	59 »	8	
10 » 54 »	—	—		—	5 ccm. 40 % Alcohol.
10 » 58 »	—	—	—	—	
11 » 04 »	—	—	—	—	0,05 grm. Chloral-hydrat.
11 » 19 »	—	—	—	—	5 ccm. 40 % Alcohol.
11 » 21 »	—	—	—	—	
11 » 22 »	190	2—2,5 »	59 »	14	
11 » 25 »	—	—	—	—	0,05 grm. Chloral-hydrat.
11 » 27 »	—	—	—	—	10 ccm. 40 % Alcohol.
11 » 34 »	—	—	—	—	
11 » 40 »	—	—	—	—	0,05 grm. Chloral-hydrat.
11 » 43 »	—	—	—	—	Kurare.
11 » 47 »	210	2 »	67 »	22	
12 » 10 »	—	—	—	—	0,1 grm. Chloral-hydrat.
12 » 21 »	210	0,25—2 »	52 »	30	Puls ist unregelmässig.
12 » 26 »	—	—	—	—	2 ccm. Lecitinemulsion.
12 » 28 »	100	2,5—3 »	36 »	32	

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
12 „ 39 „	—	—	—	—	7 ccm. Lecitinemulsion.
12 „ 54 „	—	—	—	—	
1 „ 14 „	230	0.5 mm.	37 mm.	39	
1 „ 26 „	—	—	—	—	2 ccm. Lecitinemulsion.
1 „ 34 „	200	0,5 „	32 „	44	
1 „ 36 „	—	—	—	—	6 ccm. Lecitinemulsion.
1 „ 40 „	—	—	—	—	
1 „ 43 „	156	1,5—2 „	45 „	45	
1 „ 45 „	—	—	—	—	15 ccm. Lecitinemulsion.
1 „ 56 „		—	—	—	
2 „ 06 „	156	1—1,5 „	39 „	48	
2 „ 18 „	—	—	—	—	20 ccm. Lecitinemulsion.
2 „ 33 „	—	—	—	—	
2 „ 35 „	156	1,5—2 „	46 „	51	
2 „ 46 „	—	—	—	—	20 ccm. Lecitinemulsion.
3 „	—	—	—	—	
3 „ 10 „	144	1,5—2,5 „	39 „	56	
3 „ 12 „	—	—	—	—	
3 „ 19 „	—	—	—	—	25 ccm. Lecitinemulsion.
3 „ 30 „	114	1—1,5 „	42 „	61	
3 „ 45 „	—	—	—	—	0,1 grm. Cof.-natr. salic.
3 „ 51 „	—	—	—	—	Herzstillstand.

Die Vergiftung des Herzens, bedingt durch die grosse Alcoholdosis (4,48 gr auf 1 K. Körpergewicht) und eine beträchtliche Menge Chloral-hydrat (= 0,16 gr auf's Kilo), war vor der Einführung vom Lecitinen recht stark ausgesprochen (siehe Curve N. 30). 0,34 gr Lecitine auf 1 K. hatten zur Folge eine deutliche Verstärkung der Herzcontractionen (s. Curve 45) ; auch weiterhin dauerte die Kräftigung der Contractionen an bei einer so beträchtlichen Dosis, wie 1,95 gr auf's Kilo.

Auch bei diesem Versuche ist nicht auszuschliessen eine gewisse belebende Wirkung der physiologischen Kochsalzlösung, welche mit den Lecitinen zusammen eingeführt wurde und welche in recht bedeutender Menge (97 c. cm.) in's Blut hereintrat.

Im allgemeinen war die durch die Lecitine hervorgerufene belebende Wirkung der Lecitine auf's Herz recht stark, jedoch von kurzer Dauer: im ganzen währte sie etwa 2 Stunden; dann — also verhältnissmässig bald — trat Herzstillstand ein.

Versuch VIII.

Kaninchen: Gewicht 2,1 Kilo.
Leichte Aethernarkose.
9 Uhr 55 Min.— 10 Uhr 17 Min. 9 ccm. 40 % Alcohollösung intravenös.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 23 M	276	1—1,5 mm	131 mm.	1	
10 „ 28 „	—	—	—	—	Kurare
10 „ 30 „	275—300	0,5 „	140 „	5	
10 „ 43 „	—	—	—	—	Kurare
10 „ 52 „	—	—	—	—	1 ccm Lecitinemulsion
10 „ 54 „	275	1,5 „	155 „	8	
11 „ 07 „	—	—	—	—	1 ccm. „ „
11 „ 10 „	270	1,5 „	144 „	11	
11 „ 20 „	—	—	—	—	Kurare
11 „ 22 „	—	—	—	—	Der Puls sehr schwach-, Trombus.
11 „ 31 „	—	—	—	—	In der Arterie wiederholte Trombenbildung.
11 „ 39 „	—	—	—	—	
12 „ 40 „	—	—	—	—	Eröffnung des Thorax-, sehr kräftige Herzkontraktionen

Alcohol und Aether bewirkten eine recht starke Vergiftung des Herzens (= 1,8 gr auf 1 Kilo). (S. Curve 5). Die in kleiner Gabe (0,05 gr auf 1 K.). gegebenen Lecitine hatten bald eine gute Belebung der Herztätigkeit zur Folge. Leider war es nicht möglich den Versuch zu beendigen, da wiederhohlte Thrombenbildung in der Tiefe der Arterie dieses verhinderten. Es muss darauf hingewiesen werden, dass wir auch später — nach 11 U. 10 M. — fortfuhren Lecitin in die Blutbahnen einzuführen; im ganzen wurde 0,375 gr auf 1 K. injeciert; als der Brustkasten zur Kontrolle eröffnet wurde, auch das Herz blos gelegt war, konnte man leicht sehen, dass die Herzcontractionen sehr kräftig waren: viel kräftiger, als in der Norm.

Versuch IX.

Kaninchen ; Gewicht 2 Kilo.
Leichte Aethernarkose.
1 Uhr 15 Min. — 1 Uhr 28 Min. 4 ccm. 10 % Alcohollösung intravenös.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
1 St 25 M	252	1.5 2 mm.	124 mm	1	
1 » 37 »	—	—	—	—	Kurare.
1 » 50 »	—	—	—	—	4 ccm. 40 % Alkohol.
2 » 17 »	—	—	—	—	
2 » 22 »	250	0.5 – 1 »	115 »	9	
2 » 26 »	—	—	—	—	6 ccm » »
2 » 53 »	—	—	—	—	
2 » 55 »	210	1—2 »	98 »	14	
3 » 04 »	—	—	—	—	Kurare
3 » 06 »	220	1,5 »	110 »	16	
3 » 08 »	—	—	—	—	2 ccm. Lecitinemulsion.
3 » 23 »	200	1,5—2 »	92 »	21	
3 » 24 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
3 » 36 »	188	1 – 1,5 »	88 »	24	
3 » 38 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
3 » 58 »	—	—	—	—	5 ccm. » »
4 » 00 »	185	1,5—2 »	101 »	30	
4 » 08 »	—	—	—	—	10 ccm. » »
4 » 15 »	—	—	—	—	11 ccm. » »
4 » 30 »	185	1 5—2 »	96 »	36	
4 » 50 »	156	1,5—2,5 »	97 »	40	
5 » 13 »	148	1,5—2 5 »	104 »	43	
5 » 20 »	—	—	—		Eröffnung des Thorax, — kräftige und regelmassige Herzkontraktionen

Das Tier hat eine recht bedeutende Menge Alcohol erhalten (2,8 gr auf 1 K.). Vor der Einverleibung von Lecitinen war das Herz recht schwach vergiftet. Die Lecitine hatten eine deutlich belebende Wirkung in Dosen von 0,275 gr auf 1 K. (Curve 30). Bei der Dosis von 0,8 gr auf 1 K. waren die Herzcontractionen kräftig und regulär, energischer als normal (s. Curve 36 u. s. u.). Die Lecitinemulsion war in verhaltnissmassig geringem Volum gegeben.

Versuch IX^a.

Kaninchen ; Gewicht 1,8 Kilo.
9 Uhr 45 Min. Leichte Aethernarkose.
Bei diesem Versuch wurde nicht eine 5 %ige, sondern eine 10 % Lecitin-emulsion injiciert.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 07 M	—	—	—	—	4 ccm. 40 % Alkohol.
10 » 11 »	240	1,5—2 mm	111 mm.	1	
10 » 13 »	—	—	—	-	Kurare.
10 » 20 »	—	—	—	—	5 ccm. 40 % Alkohol.
10 » 30 »	—	—	—	—	
10 » 35 »	260	0,5—1 »	114 »	4	
10 » 40 »	—	—	—	—	7,5 ccm. » »
11 » 00 »	—	—	—	—	
11 » 05 »	250	0,5—1,5 »	114 »	7	
11 » 10 »		—	—	—	2,5 ccm. » »
11 » 30 »	240	0,5—1,5 »	102 »	11	
11 » 31 »	—	—	—	—	10 ccm. 10 % Lecitinemulsion.
11 » 46 »	—	—	—	—	
12 » 02 »	180	1 1,5 »	48 »	18	
12 » 13 »	—	—	—	—	5 ccm Lecitinemulsion.
12 » 23 »	—	—	—	—	
12 » 33 »	170	0,5—1,5 »	43 »	24	
12 » 45 »	—	—	—	—	5 ccm. » »
12 » 57 »	—	—	—	—	
1 » 03 »	145	0,5—1 »	33 »	30	
1 » 18 »	—	—	—	—	5 ccm. » »
1 » 22 »	—	—	—	—	Diastolische Herzstillstand.

Wie aus dem Versuch zu ersehen ist, bewirkte die 10 % Lecitin-emulsion keine Belebung der Herzcontractionen; im Gegenteil schwächte sie bald die Contractionen. Die Alcohol-vergiftung war mittleren Grades.

Versuch IX^b.

Kaninchen ; Gewicht 1,9 Kilo.
Leichte Aethernarkose.
Bei diesem Versuche wurde eine 10 % Lecitinemulsion angewandt.

TABELLE S 19.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St 00 M	—	—	—	—	4 ccm. 40 % Alkohol
10 » 13 »	—	-	—	—	2,5 ccm. » »
10 » 23 »	240	1 mm.	100 mm.	1	
10 » 25 »	—	—	—	—	2,5 ccm. » »
10 » 29 »	—	—	—	—	Kurare.
10 » 35 »	—	—	—	—	5 ccm. 40 % Alkohol
10 » 45 »	—	—	—	—	
10 » 47 »	230	0,5 – 1 »	103 »	5	
10 » 54 »	—	—	—	—	Kurare.
10 » 55 »	—	—	—	—	5 ccm, 40 % Alkohol
11 » 05 »	—	—	—	—	
11 » 18 »	240	0,5 – 1 »	136 »	9	
11 » 22 »	—	—	—	—	7,5 ccm. Lecitinemulsion
11 » 30 »	-	—	—	—	
11 » 47 »	220	0,5 – 1,5 »	123 »	12	
11 » 50 »	—	—	—	—	7,5 ccm. » »
12 » 02 »	—	—	—	—	
12 » 08 »	190	1 – 1,5 »	133 »	15	
12 » 10 »	—	—	—	—	5 ccm. » »
12 » 27 »	—	—	—	-	
12 » 30 »	150	0,5 1 »	54 »	20	Unregelmassiger Puls
12 » 37 »	—	—	—	—	Fadenförmiger »
12 » 58 »	—	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.

Bei diesem Versuche war das Herz mit Alcohol nicht intensiv vergiftet; die 10 %-ige Lecitinemulsion belebte das Herz **nicht**; im Gegenteil recht bald schwächte sie dasselbe.

Da wir zu solchen negativen Ergebnissen beim Anwenden der

10 % Lecitinemulsion gelangt waren, verwandeten wir letztere bei unseren weiteren Versuchen nicht mehr. Sehr möglich ist est, dass eine solche Concentration der Emulsion, auf die Coronargefässe des Herzes eine zu starke (gefäss-verengernde) Wirkung ansübt.

Versuch X.

Kaninchen ; Gewicht 2,1 Kilo.
Leichte Aethernarkose.
10 Uhr 40 Min. — 11 Uhr 6 ccm. 40 % Alcohollösung.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St. 11 M.	296	1,5–2 mm.	161 mm.	1	
11 » 15 »	—	—	—	—	Kurare.
11 » 18 »	—	—	—	—	2 ccm. 40 % Alkohol.
11 » 38 »	270	0,5–1 »	114 »	5	
11 » 40 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
12 » 10 »	235	0,5 »	85 »	12	
12 » 24 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
12 » 34 »	168	1–2 »	68 »	16	
12 » 39 »	—	—	—	—	8 ccm. » »
1 » 07 »	—	—	—	—	
1 » 10 »	220	2 »	54 »	20	
1 » 24 »	—	—	—	—	4 ccm. » »
1 » 40 »	220	1,5 »	53 »	24	
1 » 57 »	185	0,5–1 »	44 »	27	
1 » 59 »		—	—	—	4 ccm. Lecitinemulsion
2 » 09 »	—	—	—	—	
2 » 24 »	168	2–3,5 »	49 »	32	
2 » 42 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
2 » 52 »	160	2,5–4 »	41 »	38	
2 » 59 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
3 » 07 »	150	2–3,5 »	44 »	40	
3 » 15 »		—	—	—	12 ccm. » »
3 » 33 »	—	—	—	—	
3 » 38 »	155	2–3,5 »	43 »	44	

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
3 St. 47 M	—	—	—	—	5 ccm. Lecitinemulsion
3 » 50 »	160	3—4.5 mm.	39 mm.	46	
3 » 55 »	—	—	—	—	20 ccm » »
4 » 13 »	—	—	—	—	
4 » 16 »	160	2—3 »	34 »	52	
4 » 29 »	—	—	—	—	10 ccm » »
4 » 45 »	156	2—3 »	33 »	56	
4 » 47 »	—	—	—	—	5 ccm » »
5 » 12 »	156	1.5 2 »	33 »	59	
5 » 21 »	156	1.5 2 »	33 »	61	

Die gegebene Alcoholdosis ist gross (4,8 gr auf 1 K.). Vor der Einführung von Lecitinen erwies sich das Herz als recht beträchtlich vergiftet. Eine kleine Lecitingabe (0.1 gr auf's Kilo) belebte das Herz rasch (s. Curve 32). Grössere Lecitingaben (— bis 0,675 auf 1 K.) verstärkten die Belebung noch bedeutend (s. Curve 46).

Bei weiteren Lecitingaben begann das Herz zu erschlappen; zum Schluss des Versuches contrahierte sich das Herz dennoch kräftig und regelmässig — so wie ein gut schlagendes normales Herz.

Versuch X^a.

Kaninchen; Gewicht 1,8 Kilo.
Leichte Aethernarkose.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
9 St. 50 M.	—	—	—	—	4 ccm 40 %. Alkohol
10 » 03 »	280	1 mm	121 mm.	1	
10 » 10 »	—	—	—	—	2 ccm » »
10 » 27 »	—	—	—	—	Kurare.
10 » 28 »		—	—	—	2 ccm 40 % Alkohol
10 » 30 »	240	0.5 »	73 »	6	
10 » 50 »	—	—	—	—	2 ccm » »
11 » 00 »	185	0.5—3 »	90 »	9	Unregelmässiger Puls.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St. 34 M.	—	—	—	—	2 ccm 40 % Alkohol.
11 » 36 »	205	1—1.5 mm.	82 mm	13	
11 » 49 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
12 » 01 »	—	—	—	—	2 ccm » »
12 » 15 »	100	1—2 »	106 »	18	
12 » 17 »	—	—		—	4 ccm. » »
12 » 19 »	—	—	—	—	Herzstillstand.
12 » 21 »	—	—	—	—	Eröffnung des Thorax. — diastolischer Herzstillstand.

Dieser Versuch, der als Ergänzung zum Versuch N 10 dienen soll, zeigt, dass eine Gabe von 4,4 gr Aethylalcohol, langsam im Laufe von zwei und einhalb Stunden eingeführt, im allgemeinen sehr schwer resp. tödlich für das Herz eines Kaninchens mittlerer Grösse ist. Es muss bemerkt werden, dass die Herzcontractionen bei den wiederhohlten Alcoholinjectionen bis zum Schluss nicht sehr schwach waren.

Versuch X[b].

Kaninchen ; Gewicht 1,8 Kilo.
9 Uhr 40 Min. Leichter Aetherrausch.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
9 St. 50 M	—	—	—	—	4 ccm. 40 % Alkohol.
10 » 05 »	282	1 1.5 mm	130 mm.	1	
10 » 07 »	—	—	—	—	Kurare.
10 » 10 »	—	—	—	—	2 ccm. 40 % Alkohol.
10 » 17 »	—	—	—	—	Kurare.
10 » 28 »	—	—	—	—	2 ccm. 40 % Alkohol.
10 » 41 »	270	1—1,5 »	92 »	6	
10 » 50 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
11 » 17 »	220	0,5—1 »	87 »	10	
11 » 34 »	—	—	-	—	2 ccm. » »
11 » 49 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
12 » 00 »	190	1—2 »	91 »	15	

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
12 » 01 »	—	—	—	—	2 ccm. 40 °/₀ Alkohol.
12 » 17 »	—	—	—	—	4 ccm » »
12 » 34 »	—	—	—	—	
12 » 42 »	155	1 mm.	61 mm.	21	
12 » 49 »	—	—	—	—	25 ccm 0,9 °/₀ Nall-lösung.
12 » 58 »	—	—	—	—	
1 » 05 »	105	0,5—1 »	34 »	24	
1 » 09 »	—	—	—	—	15 ccm. » » »
1 » 13 »	—	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.

Bei diesem Versuche, der zur Ergänzung und Kontrolle für den Versuch N 10 dienen soll, ist eine beträchtliche Menge Alcohol eingeführt, 4,88 gr auf 1 K.

Vor der Einführung der physiologischen Kochsalzlösung, welche recht energisch angewandt wurde, waren die Herzcontractionen recht befriedigend. Während des Einführens der physiologischen Kochsalzlösung wurde das Herz rasch schwächer und blieb stehen.

Versuch X c.

Kaninchen ; Gewicht 1,7 Kilo.
Leichte Aethernarkose.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St. 15 M.	—	—	—	—	4 ccm 40 °/₀ Alkohol.
11 » 34 »	250	2—2,5 mm.	132 mm.	1	
11 » 35 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
11 » 39 »	—	—	—	—	Kurare.
11 » 43 »	250	0.5—2 »	134 »	2	
11 » 48 »	—	—	—	—	Kurare.
11 » 53 »	—	—	—	—	4 ccm 40 °/₀ Alkohol.
12 » 15 »	—	—	—	—	
12 » 18 »	210	0,5—2 »	136 »	6	
22 » 25 »	—	—	—	—	Kurare
12 » 56 »	230	0,5—2 »	122 »	9	

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
12 St. 59 M	—	—	—	—	2 ccm. 40 % Alkohol.
1 » 36 »	—	—	—	—	4 ccm. » »
1 » 45 »	—	—	—	—	
1 » 47 »	200	0,5—2 mm	114 mm.	12	
2 » 01 »	—	—	—	—	4 ccm. 0,9 % NaCl-Losung.
2 » 11 »	—	—	—	—	
2 » 25 »	168	1,5—3 »	104 »	14	
2 » 30 »	—	—	—	—	4 ccm. » » »
2 » 57 »	150	1,5—3,5 »	96 »	16	
3 » 04 »	—	—	—	—	2 ccm 40 % Alkohol.
3 » 13 »	150	1,5—2,5 »	84 »	18	
3 » 16 »	—	—	—	—	9 ccm. 0,9 % NaCl-Losung.
3 » 34 »	—	—	—	—	
3 » 38 »	130	3—5 »	80 »	20	
3 » 48 »	—	—	—	—	12 ccm. » » »
4 » 04 »	—	—	—	—	
4 » 06 »	96	5—7 »	55 »	25	
4 » 16 »	—	—	—	—	7 ccm. » » »
4 » 24 »	84	5—8 »	40 »	28	
4 » 30 »	—	—	—	—	8,5 ccm. » » »
4 » 31 »	36	6—7 »	28 »	30	
4 » 35 »	—	—		—	Herzstillstand.

Bei dem eben geschilderten Versuche wurde bis 4,22 gr auf 1 K. eingeführt.

Bevor die physiologische Kochsalzlösung eingeführt wurde, war die Herzvergiftung recht schwach. Die Injection von physiologischer Kochsalzlösung hatte eine recht starke Herzbelebung zur Folge, jedoch nur auf kurze Zeit. Charakteristisch für eine solche Belebung ist der Umstand, dass das Herz ganz unerwartet stehen bleibt, während kräftiger Belebung.

Somit beweisen die Controllversuche NN 10*a*, 10*b* u. 10*c*, dass die belebende Wirkung der physiologischen Kochsalzlösung bei Vergiftung mit Aethylalcohol lange nicht so zuverlässig ist, wie die Wirkung der 5 % Lecitinemulsion.

Versuch XI.

Hund; Gewicht 6,2 Kilo.
10 Uhr 0,025 gr Morph. muriatic., intraperitoneal.
10 Uhr 5 Min. Aethernarkose.
10 Uhr 27 Min. Curare, Injection.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 32 M.	150	1—2 mm.	84 mm.	3	
10 » 33 »	—	—	—	—	5 ccm Lecitinemulsion
10 » 37 »	165	1—3 »	100 »	5	
10 » 49 »	—	—	—	—	Kurare
10 » 51 »	135	2—4,5 »	98 »	8	
10 » 55 »	—	—	—	—	5 ccm Lecitinemulsion
11 » 20 »	—	—	—	—	Kurare
11 » 22 »	128	2—4,5 »	110 »	14	
11 » 26 »	—	—	—	—	4 ccm. 90 °/₀ Alkohol und 1 ccm. Chloroform intraperitoneal
11 » 30 »	105	0,5—1,5 »	74 »	16	Unregelmässiger Puls
11 » 31 »	—	—	—	—	25 ccm. Lecitinemulsion.
11 » 41 »	—	—	—	—	
11 » 50 »	135	2—3 »	66 »	24	
12 » 06 »	—	—	—	—	10 ccm. Lecitinemulsion
12 » 15 »	120	1,5—3 »	70 »	28	Unregelmässiger Puls
12 » 40 »	112	2,5—5 »	80 »	32	
12 » 46 »	—	—	—	—	4 ccm 90 °/₀ Alkohol und 1 ccm Chloroform intraperitoneal.
12 » 52 »	115	1,5—4 »	77 »	34	Unregelmässiger Puls
12 » 55 »	—	—	—	—	4 ccm 90 °/₀ Alkohol und 1 ccm. Chloroform intraperitoneal.
1 » 07 »	84	0,5—2,5 »	53 »	39	Sehr unregelmassiger Puls
1 » 08 »	—	—	—	—	10 ccm Lecitinemulsion
1 » 10 »	95	2—5 »	76 »	40	
1 » 14 »	—	—	—	—	20 ccm. Lecitinemulsion
1 » 21 »	—	—	—	—	
1 » 24 »	90	0,5—1,5 »	60 »	44	Unregelmässiger Puls
1 » 27 »	—	—	—	—	10 ccm. Lecitinemulsion.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
1 St. 32 M.	80	0,5—1,5 mm	51 mm	46	Unregelmässiger Puls.
1 » 46 »	—	-	—	—	20 ccm. Lecitinemulsion
1 » 58 »	90	0.5 3 »	45 »	52	Unregelmässiger Puls,
2 » 10 »	—	—	—	—	20 ccm. Lecitinemulsion
2 » 31 »	—	—	—	—	Digitalinum = 0,015 grm.
2 » 40 »	—	—	—	—	
2 » 45 »	75	3—5 »	69 »	59	

Die zu diesem Versuch angewandte Aether-Morphium-Alcoholnarkose rief eine starke Vergiftung des Herzes hervor (siehe Curve 3). Weitere, wiederhollte Gaben von Chloroform mit Alcohol zusammen hatten recht starke Vergiftungserscheinungen seitens des durch Lecitine belebten Herzens zur Folge (s. Curven 16 u. 39).

Schon in Gaben bis 0,04 gr auf's Kilo belebten die Lecitine das Herz rasch und genügend kräftig (s. C. 14).

Auch bei den darauffolgenden Vergiftungen des Herzens übten die Lecitine eine belebende Wirkung aus; dabei wurden immer grössere Gaben erforderlich (s. Curve 24 bei 35 ccm. Lecitinemulsion = 0,28 gr auf 1 K.; Curve 32, — bei 45 c. cm. Emulsion = 0,36 gr auf 1 K.). Nach der letzten Vergiftung vermochten die Lecitine nur schwach und nur zeitweitig das Herz zu beleben.

Wie intensiv das Herz vergiftet war, ist aus der Tatsache zu ersehen, dass selbst eine so grosse Gabe von Digitalin, wir 0,015 gr die Herzcontractionen nur verhältnissmässig wenig verstärkte.

Versuch XII.

Hund ; Gewicht 27 Kilo.
10 Uhr 4 Min. Intraperitoneal 0,05 gr Morph. muriatic.
10 Uhr 20 Min. Intravenös 0,02 gr Morph. muriatic.
Leichte Aethernarkose.
10 Uhr 29 Min. Curare.

T		P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St.	30 M.	140	3-4 mm.	91 mm.	1	
10 »	47 »	—	—	—	—	Kurare.
10 »	49 »	120	4—8 »	127 »	6	
11 »	00 »	—	—	—	—	0,04 grm. Morph. muriat.
11 »	10 »	212	2—2,5 »	119 »	12	
11 »	15 »	—	—	—	—	25 ccm. 20 °/₀ Alkohol.
11 »	25 »	—	—	—	—	22,5 ccm. 40 °/₀ »
11 »	33 »	—	—	—	—	
11 »	35 »	250	3—4,5 »	110 »	19	
11 »	42 »	—	—	—	—	25 ccm » »
11 »	53 »	-	—	—	—	
11 »	55 »	190	3—4 »	131 »	22	
11 »	57 »	—	—	—	—	Kurare.
12 »	00 »	—	—	—	—	0,45 grm Chloralhydrat.
12 »	22 »	—	—	—	—	
12 »	23 »	160	2,5—4 »	135 »	28	
12 »	28 »	—	—	-	-	0,6 grm »
12 »	48 »	—		—	—	15 ccm 40 °/₀ Alkohol.
12 »	58 »	170	2,5—3,5 »	124 »	34	
1 »	04 »	—	—	—	—	0,2 grm. Chloralhydrat
1 »	18 »	—	—	—	—	15 ccm. 40 °/₀ Alkohol
1 »	20 »	165	3,5—5 »	117 »	38	
1 »	24 »	—	—	—	—	15 ccm Lecitinemulsion
1 »	36 »	—	—	--	—	
1 »	38 »	145	5—7 »	162 »	45	
1 »	42 »	--	—	—	—	15 ccm. »
1 »	55 »	—	—	—	—	

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
1 St 57 M	148	5.5 – 9 mm	88 mm.	49	
2 » 08 »	–	—	—	—	20 ccm. Lecitinemulsion.
2 » 20 »	-	—	—	—	
2 » 22 »	138	5 – 7 »	80 »	54	
2 » 25 »	—	–	—	—	Kurare.
2 » 34 »	—	–	–	—	10 ccm Lecitinemulsion.
2 » 44 »	180	2.5 – 4.5 »	80 »	59	
2 » 46 »	—	–	--	·	65 ccm » »
3 » 16 »	—	—	—		
3 » 18 »	170	7 5 »	66 »	64	
3 » 29 »	-	—		—	82 ccm. » »
3 » 41 »	--	–	—	—	
3 » 49 »	160	3,5 – 4,5 »	54 »	69	

Die angewandte Aether-, Alcohol-, Morphium-, Chloralhydratnarkose hatte eine recht stärke Herzvergiftung zur Folge. (s. Curve 38). Die Einverleibung von 15 ccm. (= 0,03 Lecitin auf 1 K.). Lecitinemulsion bewirkte etwa anderhalbmal stärkere Herzcontractionen (s. C. 45). Noch energischer war die Lecitinwirkung in Gaben von 0,055 auf 1 K., bei 30 ccm. Emulsion (S. C. 49). Weitere Lecitingaben belebten die Herzcontractionen nur zeitweilig. Augenscheinlich bewirkten die zum Schluss des Versuches in der Dosis bis 0,38 gr auf 1 K. eingeführten Lecitine nicht nur eine belebende Wirkung auf das Herz, sondern — und dieses war eventuell die Hauptwirkung zum Schluss des Versuches — verzögerten die weitere Entwickelung der durch die so energische Narkose bedingten Herzvergiftung.

Die Ergebnisse der oben geschilderten Versuche mit combinierter Alcoholvergiftung sind in Tabelle N. 2 zusammengestellt.

TABELLE II.

NN der Versuche	Tier	Die zur Vergiftung benutzten Substanzen	Der Grad der Herzvergiftung. Beeinflussung des Herzens durch Lecitine
7	Katze 2,5 k.	Alcohol 11,2 Chloralhydrat 0,4 Aether, — leichte Narkose.	Starke Vergiftung des Herzens. Recht kraftige, zeitweilig nacnlassende Belebung des Herzens bei Lecitinen in Dosen bis 1,05 auf 1 K. (– 97 ccm Lecitinemulsion).
8	Kaninchen 2,1 k.	Alcohol 3,5 Aether, — schwache Narkose	Starke Herzvergiftung. Schwache Belebung durch Lecitine 0,05 auf's K.; starke Belebung bei 0,375 auf's K.
9	Kaninchen 2,1 k.	Alcohol 5,6 Aether, — leichte Narkose.	Leichte Vergiftung des Herzens vor Einfuhren von Lecitinen. Deutliche Belebung durch Lecitine = 0,275 auf's K. Recht starke Belebung bei 0,8 auf 1 K. = 32 ccm. Emulsion
10	Kaninchen 2 k.	Alcohol 9,6 Aether, — leichte Narkose.	Betrachtliche Herzvergiftung. Mehr oder weniger starke Belebung, beginnend bei 0,1 auf 1 K. Emulsion im Quantum von 60 ccm.
11	Hund 6,2 k.	Alcohol 10,8 Chloralhydrat 3 ccm. Morph. h. ch. 0,025 Aether, — mittelstarke Narkose.	Starke Herzvergiftung Genugende Belebung durch Lecitine, beginnend bei 0,04 auf 1 K. Nach der letzten Vergiftung belebten Lecitine das Herz nur schwach und zeitweilig
12	Hund 27 k.	Alcohol 36,0 Chloralhydrat 0,95 Morphium h. ch. 0,06 Aether, — leichte Narkose.	Starke Herzvergiftung. Deutliche Belebung durch Lecitine in der Dosis von 0,05 auf 1 K. Recht betrachtliche bei 0,055 auf 1 K. Lecitine in Menge von 0,38 auf 1 K unterhielten die Tatigkeit des belebten Herzens.

Aus der Tabelle N. 2 ist zu ersehen dass :

1) Die Lecitine im Stande sind das Herz recht beträchtlich zu beleben, wenn dasselbe durch combinierte Wirkung von Alcohol, Aether, Chloral-hydrat und Chloroform vergiftet ist.

2) Die belebende Lecitinwirkung schwankt im individuellen Einzelfall in quantitativer und qualitativer Hinsicht ceteris paribus recht beträchtlich.

3) Als belebend sind Lecitindosen von 0,03-0,05 gr auf 1 K. Gewicht des Tieres anzusehen : also verhältnissmässig kleine Dosen.

4) Selbst in so grossen Gaben, wie 0,8 gr auf 1 K., können Lecitine vom Herz gut vertragen werden.

Versuche mit Chloroform und Aether.

Zu diesen Versuchen verwandten wir Aether sulfuricus pro narcosi und Chloroformium e Chloral-hydrato.

Die Narkose wurde mit Hilfe der gewöhnlichen Maske gemacht, recht vorsichtig.

Bei den demnächst zu schildernden Versuchen beabsichtigten wir das Herz in verschiedenem Maasse zu vergiften: leicht und stärker.

Versuch XIII.

Hund; Gewicht 10,3 Kilo.
9 Uhr 26 Min. Subcutan 0,05 gr Morphium hydrochloric.
Inhalation von Aether sulfuric.
10 Uhr 24 Min. Curare.
10 Uhr 25 Min. Künstliche Athmung.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 29 M.	–	—	—	—	0,05 grm. Chloralhydrat.
10 » 31 »	–	—	—	—	Kurare.
10 » 32 »	56	25 - 38 mm.	206 mm.	1	
10 » 39 »	—	—	—	—	0,012 Morphium hydrochl.
10 » 41 »	—	—	—	—	0,05 grm. Chloralhydrat.
10 » 47 »	92	24—29 »	210 »	5	
10 » 48 »	—	—	—	—	0,05 grm. » »
10 » 51 »	—	—	—	—	Kurare.
10 » 53 »	—	—	—	—	0,05 grm. Chloralhydrat.
11 » — »	99	9 18 »	206 »	8	
11 » 5 »	—	—	—	—	0,3 grm. » »
11 » 20 »	—	—	—	—	
11 » 24 »	125	7—16 »	210 »	14	
11 » 31 »	—	—	—	—	0,5 ccm. Lecitinemulsion.
11 » 34 »	108	9 - 16 »	214 »	17	
11 » 35 »	-	-	—	—	1 ccm. » »
11 » 40 »	—	—	—	—	
11 » 43 »	120	5 - 11 »	215 »	21	
11 » 44 »	—	—	–	—	2,5 ccm. » »
11 » 55 »	—	—	—	—	
12 » 5 »	120	8—13 »	212 »	30	

T		P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
12 "	10 "	—	—	—	—	6 ccm " "
12 "	29 "	-	-	—	—	
12 "	35 "	128	5—9 "	188 "	38	
12 "	47 "	—	—	--	—	0,0025 grm. Digitalin
22 "	55 "	136	3,5—10 "	210 "	44	
12 "	56 "	—	—	—	—	0,0075 grm. "
1 "	5 "	—	-	—	—	
1 "	10 "	144	4—8 "	217 "	49	
1 "	12 "	—	—	—	—	0,1 grm Coff-natr.-salicyl.
1 "	22 "	124	8—18 "	213 "	52	
1 "	29 "	-	—	-	—	0,12 grm. " "
1 "	35 "	128	5—15 "	203 "	56	

Das Tier hat Aether und Chloral-hydrat in der Dosis bis 0,05 gr auf 1 K. und Morphium hydrochloricum bis 0,006 gr auf's Kilo erhalten.

Die Contractionen des Herzens erwiesen sich vor dem Einführen der Lecitinemulsion wenigstens zweimal schwächer als zu Anfang. Der Blutdruck blieb recht hoch. Die Vergiftung des Herzens war bei diesem Versuche recht stark. Durch Einführen einer kleinen Dosis (bis 0,05 gr auf's Kilo) der Lecitinemulsion wurde das Herz nicht belebt ; im Gegenteil sogar wurde es immer schwächer, so dass sogar grosse Digitalingaben und salicylsäures Coffeinnatrium dasselbe nur wenig zu beleben vermochten.

Versuch XIV.

Katze, Gewicht 2,6 Kilo.
9 Uhr 46 Min. Subcutan 0,037 gr Morph. muriatic.
9 Uhr 47 Min. Beginn einer recht kräftigen Aethernarkose, die mit kurzen Pausen etwa 20 Min. fortgesetzt wurde.
10 Uhr 12 Min. 0,01 gr Morph. muriatic. intravenös.
10 Uhr 18 Min. — 10 Uhr 28 Min. Curare.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 32 M	180	1—1,5 mm	73 mm.	1	
10 " 41 "	185	1—2 "	102 "	5	
10 " 45 "	—	—	—	—	0,5 ccm. Lecitinemulsion.
10 " 55 "	—	—	—	—	Kurare.
11 " 00 "	—	—	—	—	1 ccm. Lecitinemulsion
11 " 3 "	155	0,5—1,5 "	88 "	14	
11 " 13 "	—	—	—	—	1 ccm. " "
11 " 23 "	147	1,5—3 "	76 "	23	
11 " 28 "	—	—	—	—	2 ccm. " "
11 " 42 "	—	—	—	—	
11 " 45 "	140	1,5—3 "	94 "	30	
11 " 58 "	—	—	—	—	1 ccm. " "
12 " 3 "	128	1—3 "	99 "	36	
12 " 13 "	116	1,5—4 "	79 "	40	
12 " 17 "	—	—	—		2 ccm. " "
12 " 21 "	108	1,5—3 "	84 "	43	
12 " 33 "	—	—	—	—	4 ccm " "
12 " 49 "	—	0—0,5 "	54 "	49	
12 " 54 "	—	—	—	—	4 ccm. " "
1 " 8 "	—	0—0,5 "	51 "	53	
1 " 10 "	—	—	—	—	0,005 grm. Digitalin.
1 " 15 "	120	1,5—8 "	92 "	56	Irregulärer Pulsus.
1 " 18 "	—	—	—	—	Sehr schwacher Pulsus.

Rechte starke Aether-Morphium Vergiftung. Zu Anfang der Einführung der Lecitine waren die Herzcontractionen ziemlich schwach (s. Curve 14. Andauer der Herzschwäche). Durch Lecitingaben

von 0,11 gr auf 1 K. Gewicht des Versuchstieres wurde das Herz ganz beträchtlich belebt, jedoch nur zeitweilig, auf die Dauer von etwa einer Stunde. Bei weiterer Einverleibung der Lecitine erschlaffte das Herz rasch, so dass selbst eine grössere Digitalingabe nicht im Stande war dasselbe zu beleben.

Versuch XV.

Katze; Gewicht 2,3 Kilo.

2 Wochen vor dem Versuche hatte das Tier (zu anderen Zwecken) 0,1 Tropfen Nikotin erhalten; vor einer Woche ein Sechstel Tropfen.

9 Uhr 58 Min. Chloroformierung.

10 Uhr 2 Min. — 10 Uhr 34 Min. Intraperitoneal 0,112 gr Morphium hydrochloricum.

10 Uhr 50 Min. Curare.

11 Uhr Der Puls wird rasch schwach; deshalb wird eine intravenöse Digitalininjection gemacht (0,004 gr.)

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St.	200	0,5—1 mm.	92 mm.	2	
11 „ 4 M.	—	—	—	—	0,004 grm Digitalin.
11 „ 10 „	200	0,5—1 „	92 „	7	
11 „ 11 „	—	—	—	—	0,5 ccm. Lecitinemulsion.
11 „ 14 „	—	—	—	—	Kurare.
11 „ 17 „	174	0,5—1,5 „	87 „	10	
11 „ 19 „	—	—	—	—	2,5 ccm. Lecitinemulsion
11 „ 27 „	—	—	—	—	
11 „ 28 „	130	1—2 „	21 „	17	
11 „ 35 „	—	—	—	—	3 ccm. „ „
11 „ 45 „	—	—	—	—	
11 „ 51 „	145	0,5—1,5 „	58 „	23	
12 „ —	—	—	—	—	5 ccm. „ „
12 „ 25 „	140	0,5—1,5 „	73 „	32	
12 „ 29 „	—	—	—	—	Kurare.
12 „ 39 „	130	0,5—1,5 „	36 „	36	
12 „ 40 „			—	—	5 ccm. Lecitinemulsion
12 „ 45 „	—	0—0,5 „	—	—	Fadenformiger Puls.
12 „ 47 „	—	—	—	—	0,005 grm. Digitalin.
12 „ 49 „	—	—	—	—	0 05 grm Coff.-natriosalicyl.
1 „	—	—	—	—	Fadenformiger Puls

Im allgemeinen war die durch die Lecitine hervorgerufene belebende Wirkung der Lecitine auf's Herz recht stark, jedoch von kurzer Dauer: im ganzen währte sie etwa 2 Stunden; dann — also verhältnissmässig bald — trat Herzstillstand ein.

Versuch VIII.

Kaninchen; Gewicht 2,1 Kilo.
Leichte Aethernarkose.
9 Uhr 55 Min.— 10 Uhr 17 Min. 9 ccm. 40 % Alcohollösung intravenös.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 23 M	276	1—1.5 mm	131 mm.	1	
10 " 28 "	—	-	—	—	Kurare
10 " 36 "	275—300	0,5 "	140 "	5	
10 " 43 "	—	—	—	—	Kurare
10 " 52 "	—	—	-	—	1 ccm Lecitinemulsion
10 " 54 "	275	1,5 "	155 "	8	
11 " 07 "	—	—	-	—	1 ccm. " "
11 " 10 "	270	1.5 "	144 "	11	
11 " 20 "	—	—	—	—	Kurare
11 " 22 "	—	—	—	—	Der Puls sehr schwach-, Trombus.
11 " 31 "	—	—	—	—	In der Arterie wiederholte Trombenbildung.
11 " 39 "	—	—	—	—	
12 " 40 "	—	—	—	—	Eröffnung des Thorax-, sehr kraftige Herzkontraktionen

Alcohol und Aether bewirkten eine recht starke Vergiftung des Herzens (= 1,8 gr auf 1 Kilo). (S. Curve 5). Die in kleiner Gabe (0,05 gr auf 1 K.). gegebenen Lecitine hatten bald eine gute Belebung der Herztätigkeit zur Folge. Leider war es nicht möglich den Versuch zu beendigen, da wiederhohlte Thrombenbildung in der Tiefe der Arterie dieses verhinderten. Es muss darauf hingewiesen werden, dass wir auch später — nach 11 U. 10 M. — fortfuhren Lecitin in die Blutbahnen einzuführen; im ganzen wurde 0,375 gr auf 1 K. injeciert; als der Brustkasten zur Kontrolle eröffnet wurde, auch das Herz blos gelegt war, konnte man leicht sehen, dass die Herzcontractionen sehr kräftig waren: viel kräftiger, als in der Norm.

Versuch IX.

Kaninchen ; Gewicht 2 Kilo.
Leichte Aethernarkose.
1 Uhr 15 Min. — 1 Uhr 28 Min. 4 ccm. 10 % Alcohollösung intravenös.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
1 St 25 M	252	1.5 2 mm.	124 mm	1	
1 » 37 »	—	—	—	—	Kurare.
1 » 50 »	—	—	—	—	4 ccm. 40 % Alkohol.
2 » 17 »	—	—	—	—	
2 » 22 »	250	0.5 – 1 »	115 »	9	
2 » 26 »	—	—	—	—	6 ccm » »
2 » 53 »	—	—	—	—	
2 » 55 »	210	1—2 »	98 »	14	
3 » 04 »	—	—	—	—	Kurare.
3 » 06 »	220	1,5 »	110 »	16	
3 » 08 »	—	—	—	—	2 ccm. Lecitinemulsion.
3 » 23 »	200	1,5—2 »	92 »	21	
3 » 24 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
3 » 36 »	188	1 – 1,5 »	88 »	24	
3 » 38 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
3 » 58 »	—	—	—	—	5 ccm. » »
4 » 00 »	185	1,5—2 »	101 »	30	
4 » 08 »	—	—	—	—	10 ccm. » »
4 » 15 »	—	—	—	—	11 ccm. » »
4 » 30 »	185	1,5—2 »	96 »	36	
4 » 50 »	156	1,5—2,5 »	97 »	40	
5 » 13 »	148	1,5—2,5 »	104 »	43	
5 » 20 »	—	—	—		Eröffnung des Thorax, — kräftige und regelmässige Herzkontraktionen

Das Tier hat eine recht bedeutende Menge Alcohol erhalten (2,8 gr auf 1 K.). Vor der Einverleibung von Lecitinen war das Herz recht schwach vergiftet. Die Lecitine hatten eine deutlich belebende Wirkung in Dosen von 0,275 gr auf 1 K. (Curve 30). Bei der Dosis von 0,8 gr auf 1 K. waren die Herzcontractionen kräftig und regulär, energischer als normal (s. Curve 36 u. s. u.). Die Lecitinemulsion war in verhältnissmässig geringem Volum gegeben.

Versuch IX^a^.

Kaninchen; Gewicht 1,8 Kilo.
9 Uhr 45 Min. Leichte Aethernarkose.
Bei diesem Versuch wurde nicht eine 5 %ige, sondern eine 10 % Lecitinemulsion injiciert.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 07 M	—	—	—	—	4 ccm. 40 % Alkohol.
10 » 11 »	240	1,5—2 mm	111 mm.	1	
10 » 13 »	—	—	—	-	Kurare.
10 » 20 »	—	—	—	—	5 ccm. 40 % Alkohol.
10 » 30 »	—	—	—	—	
10 » 35 »	260	0,5—1 »	114 »	4	
10 » 40 »	—	—	—	—	7,5 ccm. » »
11 » 00 »	—	—	—	—	
11 » 05 »	250	0,5—1,5 »	114 »	7	
11 » 10 »	—	—	—	—	2,5 ccm. » »
11 » 30 »	240	0,5—1,5 »	102 »	11	
11 » 31 »	—	—	—	—	10 ccm. 10 % Lecitinemulsion.
11 » 46 »	—	—	—	—	
12 » 02 »	180	1 1,5 »	48 »	18	
12 » 13 »	—	—	—	—	5 ccm Lecitinemulsion.
12 » 23 »	—	—	—	—	
12 » 33 »	170	0,5—1,5 »	43 »	24	
12 » 45 »	—	—	—	—	5 ccm. » »
12 » 57 »	—	—	—	—	
1 » 03 »	145	0,5—1 »	33 »	30	
1 » 18 »	—	—	—	—	5 ccm. » »
1 » 22 »	—	—	—	—	Diastolische Herzstillstand.

Wie aus dem Versuch zu ersehen ist, bewirkte die 10 % Lecitinemulsion keine Belebung der Herzcontractionen; im Gegenteil schwächte sie bald die Contractionen. Die Alcohol-vergiftung war mittleren Grades.

Versuch IX^b.

Kaninchen ; Gewicht 1,9 Kilo.
Leichte Aethernarkose.
Bei diesem Versuche wurde eine 10 % Lecitinemulsion angewandt.

TABELLE N 19.

T	P	A	H	N N der Kurven	Bemerkungen
10 St 00 M	—	—	—	—	4 ccm. 40 % Alkohol
10 » 13 »	—	-	—	—	2,5 ccm. » »
10 » 23 »	240	1 mm.	100 mm.	1	
10 » 25 »	—	—	—	—	2,5 ccm. » »
10 » 29 »	—	—	—	—	Kurare.
10 » 35 »	—	—	—	—	5 ccm. 40 % Alkohol
10 » 45 »	—	—	—	—	
10 » 47 »	230	0,5 – 1 »	103 »	5	
10 » 54 »	—	—	—	—	Kurare.
10 » 55 »	—	—	—	—	5 ccm, 40 % Alkohol
11 » 05 »	—	—	—	—	
11 » 18 »	240	0,5 – 1 »	136 »	9	
11 » 22 »	—	—	—	—	7,5 ccm. Lecitinemulsion
11 » 30 »	-	—	—	—	
11 » 47 »	220	0,5 – 1,5 »	123 »	12	
11 » 50 »	—	—	—	—	7,5 ccm. » »
12 » 02 »	—	—	—	—	
12 » 08 »	190	1 – 1,5 »	133 »	15	
12 » 10 »	—	—	—	—	5 ccm. » »
12 » 27 »	—	—	—	-	
12 » 30 »	150	0,5 1 »	54 »	20	Unregelmässiger Puls
12 » 37 »	—	—	—	—	Fadenförmiger »
12 » 58 »	—	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.

Bei diesem Versuche war das Herz mit Alcohol nicht intensiv vergiftet: die 10 %-ige Lecitinemulsion belebte das Herz nicht: im Gegenteil recht bald schwächte sie dasselbe.

Da wir zu solchen negativen Ergebnissen beim Anwenden der

10 $^0/_0$ Lecitinemulsion gelangt waren, verwandeten wir letztere bei unseren weiteren Versuchen nicht mehr. Sehr möglich ist est, dass eine solche Concentration der Emulsion, auf die Coronargefässe des Herzes eine zu starke (gefässverengernde) Wirkung ansübt.

Versuch X.

Kaninchen ; Gewicht 2,1 Kilo.
Leichte Aethernarkose.
10 Uhr 40 Min. — 11 Uhr 6 ccm. 40 $^0/_0$ Alcohollösung.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St. 11 M.	296	1,5–2 mm.	161 mm.	1	
11 " 15 "	—	—	—	—	Kurare.
11 " 18 "	—	—	—	—	2 ccm. 40 $^0/_0$ Alkohol.
11 " 38 "	270	0,5—1 "	114 "	5	
11 " 40 "	—	—	—	—	2 ccm. " "
12 " 10 "	235	0,5 "	85 "	12	
12 " 24 "	—	—	—	—	2 ccm. " "
12 " 34 "	168	1—2 "	68 "	16	
12 " 39 "	—	—	—	—	8 ccm. " "
1 " 07 "	—	—	—	—	
1 " 10 "	220	2 "	54 "	20	
1 " 24 "	—	—	—	—	4 ccm. " "
1 " 40 "	220	1,5 "	53 "	24	
1 " 57 "	185	0,5–1 "	44 "	27	
1 " 59 "		—	—	—	4 ccm. Lecitinemulsion
2 " 09 "	—	—	—	—	
2 " 24 "	168	2–3,5 "	49 "	32	
2 " 42 "	—	—	—	—	2 ccm. " "
2 " 52 "	160	2,5–4 "	41 "	38	
2 " 56 "	—	—	—	—	2 ccm. " "
3 " 07 "	156	2—3,5 "	44 "	40	
3 " 15 "		—	—	—	12 ccm. " "
3 " 33 "	—	—	—	—	
3 " 38 "	155	2–3,5 "	43 "	44	

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
3 St. 47 M.	—	—	—	—	5 ccm. Lecitinemulsion
3 » 50 »	160	3–4,5 mm.	39 mm.	46	
3 » 55 »	—	—	—	—	20 ccm » »
4 » 13 »	—	—	—	—	
4 » 16 »	160	2–3 »	34 »	52	
4 » 29 »	—	—	—	—	10 ccm » »
4 » 45 »	156	2–3 »	33 »	56	
4 » 47 »	—	—	—	—	5 ccm » »
5 » 12 »	156	1,5–2 »	33 »	59	
5 » 21 »	156	1,5–2 »	33 »	61	

Die gegebene Alcoholdosis ist gross (4,8 gr auf 1 K.). Vor der Einführung von Lecitinen erwies sich das Herz als recht beträchtlich vergiftet. Eine kleine Lecitingabe (0,1 gr auf's Kilo) belebte das Herz rasch (s. Curve 32). Grössere Lecitingaben (— bis 0,675 auf 1 K.) verstärkten die Belebung noch bedeutend (s. Curve 46).

Bei weiteren Lecitingaben begann das Herz zu erschlappen; zum Schluss des Versuches contrahierte sich das Herz dennoch kräftig und regelmässig — so wie ein gut schlagendes normales Herz.

Versuch X[a].

Kaninchen; Gewicht 1,8 Kilo.
Leichte Aethernarkose.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
9 St. 50 M.	—	—	—	—	4 ccm 40 °/o Alkohol
10 » 03 »	280	1 mm	121 mm.	1	
10 » 10 »	—	—	—	—	2 ccm » »
10 » 27 »	—	—	—	—	Kurare.
10 » 28 »		—	—	—	2 ccm 40 °/o Alkohol
10 » 30 »	240	0,5 »	73 »	6	
10 » 50 »	—	—	—	—	2 ccm » »
11 » 00 »	185	0,5–3 »	90 »	9	Unregelmässiger Puls.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St. 34 M.	—	—	—	—	2 ccm 40 °/o Alkohol.
11 » 36 »	205	1—1.5 mm.	82 mm	13	
11 » 49 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
12 » 01 »	—	—	—	—	2 ccm » »
12 » 15 »	160	1—2 »	100 »	18	
12 » 17 »	—	—		—	4 ccm. » »
12 » 19 »	—	—	—	—	Herzstillstand.
12 » 21 »	—	—	—	—	Eröffnung des Thorax. — diastolischer Herzstillstand.

Dieser Versuch, der als Ergänzung zum Versuch N 10 dienen soll, zeigt, dass eine Gabe von 4,4 gr Aethylalcohol, langsam im Laufe von zwei und einhalb Stunden eingeführt, im allgemeinen sehr schwer resp. tödlich für das Herz eines Kaninchens mittlerer Grösse ist. Es muss bemerkt werden, dass die Herzcontractionen bei den wiederhohlten Alcoholinjectionen bis zum Schluss nicht sehr schwach waren.

Versuch X[b].

Kaninchen ; Gewicht 1,8 Kilo.
9 Uhr 40 Min. Leichter Aetherrausch.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
9 St. 50 M	—	—	—	—	4 ccm. 40 °/o Alkohol.
10 » 05 »	282	1 1.5 mm	130 mm.	1	
10 » 07 »	—	—	—	—	Kurare.
10 » 10 »	—	—	—	—	2 ccm. 40 °/o Alkohol.
10 » 17 »	—	—	—	—	Kurare.
10 » 28 »	—	—	—	—	2 ccm. 40 °/o Alkohol.
10 » 41 »	270	1—1,5 »	92 »	6	
10 » 50 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
11 » 17 »	220	0,5—1 »	87 »	10	
11 » 34 »	—	—	-	—	2 ccm. » »
11 » 49 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
12 » 00 »	190	1—2 »	91 »	15	

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
12 » 01 »	—	—	—	—	2 ccm 40 °/₀ Alkohol.
12 » 17 »	—	—	—	—	4 ccm » »
12 » 34 »	—	—	—	—	
12 » 42 »	155	1 mm.	61 mm.	21	
12 » 49 »	—	—	—	—	25 ccm 0,9 °/₀ Nall-lösung.
12 » 58 »	—	—	—	—	
1 » 05 »	105	0,5—1 »	34 »	24	
1 » 09 »	—	—	—	—	15 ccm. » » »
1 » 13 »	—	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.

Bei diesem Versuche, der zur Ergänzung und Kontrolle für den Versuch N 10 dienen soll, ist eine beträchtliche Menge Alcohol eingeführt, 4,88 gr auf 1 K.

Vor der Einführung der physiologischen Kochsalzlösung, welche recht energisch angewandt wurde, waren die Herzcontractionen recht befriedigend. Während des Einführens der physiologischen Kochsalzlösung wurde das Herz rasch schwächer und blieb stehen.

Versuch X[c].

Kaninchen ; Gewicht 1,7 Kilo.
Leichte Aethernarkose.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St. 15 M.	—	—	—	—	4 ccm 40 °/₀ Alkohol.
11 » 34 »	250	2—2,5 mm.	132 mm.	1	
11 » 35 »	—	—	—	—	2 ccm. » »
11 » 39 »	—	—	—	—	Kurare.
11 » 43 »	250	0,5—2 »	134 »	2	
11 » 48 »	—	—	—	—	Kurare.
11 » 53 »	—	—	—	—	4 ccm 40 °/₀ Alkohol.
12 » 15 »	—	—	—	—	
12 » 18 »	210	0,5—2 »	136 »	6	
22 » 25 »	—	—	—	—	Kurare
12 » 56 »	230	0,5—2 »	122 »	9	

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
12 St. 59 M	—	—	—	—	2 ccm. 40 % Alkohol.
1 » 36 »	—	—	—	—	4 ccm. » »
1 » 45 »	—	—	—	—	
1 » 47 »	200	0,5—2 mm	114 mm.	12	
2 » 01 »	—	—	—	—	4 ccm. 0,9 % NaCl-Losung.
2 » 11 »	—	—	—	—	
2 » 25 »	168	1,5 – 3 »	104 »	14	
2 » 30 »	—	—	—	—	4 ccm. » » »
2 » 57 »	150	1,5 – 3,5 »	96 »	16	
3 » 04 »	—	—	—	—	2 ccm 40 % Alkohol.
3 » 13 »	150	1,5 - 2,5 »	84 »	18	
3 » 16 »	—	—	—	—	9 ccm. 0,9 % NaCl-Losung.
3 » 34 »	—	—	—	—	
3 » 38 »	130	3 – 5 »	80 »	20	
3 » 48 »	—	—	—	—	12 ccm. » » »
4 » 04 »	—	—	—	—	
4 » 06 »	96	5—7 »	55 »	22	
4 » 16 »	—	—	—	—	7 ccm. » » »
4 » 24 »	84	5 – 8 »	40 »	28	
4 » 30 »	—	—	—	—	8,5 ccm. » » »
4 » 31 »	36	6 - 7 »	28 »	30	
4 » 35 »	—	—		—	Herzstillstand.

Bei dem eben geschilderten Versuche wurde bis 4,22 gr auf 1 K. eingeführt.

Bevor die physiologische Kochsalzlösung eingeführt wurde, war die Herzvergiftung recht schwach. Die Injection von physiologischer Kochsalzlösung hatte eine recht starke Herzbelebung zur Folge, jedoch nur auf kurze Zeit. Charakteristisch für eine solche Belebung ist der Umstand, dass das Herz ganz unerwartet stehen bleibt, während kräftiger Belebung.

Somit beweisen die Controllversuche NN 10*a*, 10*b* u. 10*c*, dass die belebende Wirkung der physiologischen Kochsalzlösung bei Vergiftung mit Aethylalcohol lange nicht so zuverlässig ist, wie die Wirkung der 5 % Lecitinemulsion.

Versuch XI.

Hund; Gewicht 6,2 Kilo.
10 Uhr 0,025 gr Morph. muriatic., intraperitoneal.
10 Uhr 5 Min. Aethernarkose.
10 Uhr 27 Min. Curare, Injection.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 32 M.	150	1—2 mm.	84 mm.	3	
10 » 33 »	—	—	—	—	5 ccm Lecitinemulsion
10 » 37 »	165	1—3 »	100 »	5	
10 » 49 »	—	—	—	—	Kurare
10 » 51 »	135	2—4,5 »	98 »	8	
10 » 55 »	—	—	—	—	5 ccm Lecitinemulsion
11 » 20 »	—	—	—	—	Kurare
11 » 22 »	128	2—4,5 »	110 »	14	
11 » 26 »	—	—	—	—	4 ccm. 90 % Alkohol und 1 ccm. Chloroform intraperitoneal
11 » 30 »	105	0,5—1,5 »	74 »	16	Unregelmassiger Puls
11 » 31 »	—	—	—	—	25 ccm. Lecitinemulsion.
11 » 41 »	—	—	—	—	
11 » 50 »	135	2—3 »	66 »	24	
12 » 06 »	—	—	—	—	10 ccm. Lecitinemulsion
12 » 15 »	120	1,5—3 »	79 »	28	Unregelmässiger Puls
12 » 40 »	112	2,5—5 »	80 »	32	
12 » 46 »	—	—	—	—	4 ccm 90 % Alkohol und 1 ccm Chloroform intraperitoneal.
12 » 52 »	115	1,5—4 »	77 »	34	Unregelmassiger Puls
12 » 55 »	—	—	—	—	4 ccm 90 % Alkohol und 1 ccm. Chloroform intraperitoneal.
1 » 07 »	84	0,5—2,5 »	53 »	39	Sehr unregelmassiger Puls
1 » 08 »	—	—	—	—	10 ccm Lecitinemulsion
1 » 10 »	95	2—5 »	76 »	40	
1 » 14 »	—	—	—	—	20 ccm. Lecitinemulsion
1 » 21 »	—	—	—	—	
1 » 24 »	90	0,5—1,5 »	60 »	44	Unregelmässiger Puls
1 » 27 »	—	—	—	—	10 ccm. Lecitinemulsion.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
1 St. 32 M.	80	0,5—1,5 mm	51 mm	46	Unregelmässiger Puls.
1 „ 46 „	—	-	—	—	20 ccm. Lecitinemulsion
1 „ 58 „	90	0,5 3 „	45 „	52	Unregelmässiger Puls,
2 „ 10 „	—	—	—	—	20 ccm. Lecitinemulsion
2 „ 31 „	—	—	—	—	Digitalinum = 0,015 grm.
2 „ 40 „	—	—	—	—	
2 „ 45 „	75	3—5 „	69 „	59	

Die zu diesem Versuch angewandte Aether-Morphium-Alcohol-narkose rief eine starke Vergiftung des Herzes hervor (siehe Curve 3). Weitere, wiederhollte Gaben von Chloroform mit Alcohol zusammen hatten recht starke Vergiftungserscheinungen seitens des durch Lecitine belebten Herzens zur Folge (s. Curven 16 u. 39).

Schon in Gaben bis 0,04 gr auf's Kilo belebten die Lecitine das Herz rasch und genügend kräftig (s. C. 14).

Auch bei den darauffolgenden Vergiftungen des Herzens übten die Lecitine eine belebende Wirkung aus; dabei wurden immer grössere Gaben erforderlich (s. Curve 24 bei 35 ccm. Lecitin-emulsion = 0,28 gr auf 1 K.; Curve 32, — bei 45 c. cm. Emulsion = 0,36 gr auf 1 K.). Nach der letzten Vergiftung vermochten die Lecitine nur schwach und nur zeitweitig das Herz zu beleben.

Wie intensiv das Herz vergiftet war, ist aus der Tatsache zu ersehen, dass selbst eine so grosse Gabe von Digitalin, wir 0,015 gr die Herzcontractionen nur verhältnissmässig wenig verstärkte.

Versuch XII.

Hund ; Gewicht 27 Kilo.
10 Uhr 4 Min. Intraperitoneal 0,05 gr Morph. muriatic.
10 Uhr 20 Min. Intravenös 0,02 gr Morph. muriatic.
Leichte Aethernarkose.
10 Uhr 29 Min. Curare.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 30 M.	140	3-4 mm.	91 mm.	1	
10 » 47 »	—	—	—	—	Kurare.
10 » 49 »	120	4—8 »	127 »	6	
11 » 00 »	—	—	—	—	0,04 grm. Morph. muriat.
11 » 10 »	212	2-2,5 »	119 »	12	
11 » 15 »	—	—	—	—	25 ccm. 20 °/₀ Alkohol.
11 » 25 »	—	—	—	—	22,5 ccm. 40 °/₀ »
11 » 33 »	—	—	—	—	
11 » 35 »	250	3-4,5 »	110 »	19	
11 » 42 »	—	—	—	—	25 ccm » »
11 » 53 »	—	—	—	—	
11 » 55 »	190	3—4 »	131 »	22	
11 » 57 »	—	—	—	—	Kurare.
12 » 00 »	—	—	—	—	0,45 grm Chloralhydrat.
12 » 22 »	—	—	—	—	
12 » 23 »	160	2,5-4 »	135 »	28	
12 » 28 »	—	—	—	—	0,6 grm »
12 » 48 »	—		—	—	15 ccm 40 °/₀ Alkohol.
12 » 58 »	170	2,5—3,5 »	124 »	34	
1 » 04 »	—	—	—	—	0,2 grm. Chloralhydrat
1 » 18 »	—	—	—	—	15 ccm. 40 °/₀ Alkohol
1 » 20 »	165	3,5-5 »	117 »	38	
1 » 24 »	—	—	—	—	15 ccm Lecitinemulsion
1 » 36 »	—	—	--	—	
1 » 38 »	145	5-7 »	162 »	45	
1 » 42 »	--	—	—	—	15 ccm. »
1 » 55 »	—	—	—	--	

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
1 St 57 M	148	5.5 – 9 mm	88 mm.	49	
2 » 08 »	—	—	—	—	20 ccm. Lecitinemulsion.
2 » 20 »	-	—	—	—	
2 » 22 »	138	5 – 7 »	80 »	54	
2 » 25 »	—	—	—	—	Kurare.
2 » 34 »	—	—	—	—	10 ccm Lecitinemulsion.
2 » 44 »	180	2 5 – 4.5 »	80 »	59	
2 » 46 »	—	—	—	.	65 ccm » »
3 » 16 »	—	—	—		
3 » 18 »	170	7 5 »	66 »	64	
3 » 29 »	-	—		—	82 ccm. » »
3 » 41 »	--	--	—	—	
3 » 49 »	160	3,5 – 4,5 »	54 »	69	

Die angewandte Aether-, Alcohol-, Morphium-, Chloralhydratnarkose hatte eine recht stärke Herzvergiftung zur Folge. (s. Curve 38). Die Einverleibung von 15 ccm. (= 0,03 Lecitin auf 1 K.). Lecitinemulsion bewirkte etwa anderhalbmal stärkere Herzcontractionen (s. C. 45). Noch energischer war die Lecitinwirkung in Gaben von 0,055 auf 1 K., bei 30 ccm. Emulsion (S. C. 49). Weitere Lecitingaben belebten die Herzcontractionen nur zeitweilig. Augenscheinlich bewirkten die zum Schluss des Versuches in der Dosis bis 0,38 gr auf 1 K. eingeführten Lecitine nicht nur eine belebende Wirkung auf das Herz, sondern — und dieses war eventuell die Hauptwirkung zum Schluss des Versuches — verzögerten die weitere Entwickelung der durch die so energische Narkose bedingten Herzvergiftung.

Die Ergebnisse der oben geschilderten Versuche mit combinierter Alcoholvergiftung sind in Tabelle N. 2 zusammengestellt.

TABELLE II.

NN der Versuche	Tier	Die zur Vergiftung benutzten Substanzen	Der Grad der Herzvergiftung. Beeinflussung des Herzens durch Lecitine
7	Katze 2,5 k.	Alcohol 11,2 Chloralhydrat 0,4 Aether, — leichte Narkose.	Starke Vergiftung des Herzens. Recht kraftige, zeitweilig nacnlassende Belebung des Herzens bei Lecitinen in Dosen bis 1,05 auf 1 K. (— 97 ccm Lecitinemulsion).
8	Kaninchen 2,1 k.	Alcohol 3,5 Aether, — schwache Narkose	Starke Herzvergiftung. Schwache Belebung durch Lecitine 0,05 auf's K.; starke Belebung bei 0,375 auf's K.
9	Kaninchen 2,1 k.	Alcohol 5,6 Aether, — leichte Narkose.	Leichte Vergiftung des Herzens vor Einfuhren von Lecitinen. Deutliche Belebung durch Lecitine = 0,275 auf's K. Recht starke Belebung bei 0,8 auf 1 K. = 32 ccm. Emulsion
10	Kaninchen 2 k.	Alcohol 9,6 Aether, — leichte Narkose.	Beträchtliche Herzvergiftung. Mehr oder weniger starke Belebung, beginnend bei 0,1 auf 1 K. Emulsion im Quantum von 60 ccm.
11	Hund 6,2 k.	Alcohol 10,8 Chloralhydrat 3 ccm. Morph. h. ch. 0,025 Aether, — mittelstarke Narkose.	Starke Herzvergiftung Genugende Belebung durch Lecitine, beginnend bei 0,04 auf 1 K. Nach der letzten Vergiftung belebten Lecitine das Herz nur schwach und zeitweilig.
12	Hund 27 k.	Alcohol 36,0 Chloralhydrat 0,95 Morphium h. ch. 0,06 Aether, — leichte Narkose.	Starke Herzvergiftung. Deutliche Belebung durch Lecitine in der Dosis von 0,05 auf 1 K. Recht betrachtliche bei 0,055 auf 1 K. Lecitine in Menge von 0,38 auf 1 K unterhielten die Tatigkeit des belebten Herzens.

Aus der Tabelle N. 2 ist zu ersehen dass :

1) Die Lecitine im Stande sind das Herz recht beträchtlich zu beleben, wenn dasselbe durch combinierte Wirkung von Alcohol, Aether, Chloral-hydrat und Chloroform vergiftet ist.

2) Die belebende Lecitinwirkung schwankt im individuellen Einzelfall in quantitativer und qualitativer Hinsicht ceteris paribus recht beträchtlich.

3) Als belebend sind Lecitindosen von 0,03-0,05 gr auf 1 K. Gewicht des Tieres anzusehen : also verhältnissmässig kleine Dosen.

4) Selbst in so grossen Gaben, wie 0,8 gr auf 1 K., können Lecitine vom Herz gut vertragen werden.

Versuche mit Chloroform und Aether.

Zu diesen Versuchen verwandten wir Aether sulfuricus pro narcosi und Chloroformium e Chloral-hydrato.

Die Narkose wurde mit Hilfe der gewöhnlichen Maske gemacht, recht vorsichtig.

Bei den demnächst zu schildernden Versuchen beabsichtigten wir das Herz in verschiedenem Maasse zu vergiften: leicht und stärker.

Versuch XIII.

Hund; Gewicht 10,3 Kilo.
9 Uhr 26 Min. Subcutan 0,05 gr Morphium hydrochloric.
Inhalation von Aether sulfuric.
10 Uhr 24 Min. Curare.
10 Uhr 25 Min. Künstliche Athmung.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 29 M.	–	—	—	—	0,05 grm. Chloralhydrat.
10 » 31 »	–	—	—	—	Kurare.
10 » 32 »	56	25 - 38 mm.	206 mm.	1	
10 » 39 »	—	—	—	—	0,012 Morphium hydrochl.
10 » 41 »	—	—	—	—	0,05 grm. Chloralhydrat.
10 » 47 »	92	24—29 »	210 »	5	
10 » 48 »	—	—	—	—	0,05 grm. » »
10 » 51 »	—	—	—	—	Kurare.
10 » 53 »	—	—	—	—	0,05 grm. Chloralhydrat.
11 » — »	99	9 18 »	206 »	8	
11 » 5 »	—	—	—	—	0,3 grm. » »
11 » 20 »	—	—	—	—	
11 » 24 »	125	7—16 »	210 »	14	
11 » 31 »	—	—	—	—	0,5 ccm. Lecitinemulsion.
11 » 34 »	108	9 - 16 »	214 »	17	
11 » 35 »	-	-	—	—	1 ccm. » »
11 » 40 »	—	—	—	—	
11 » 43 »	120	5 - 11 »	215 »	21	
11 » 44 »	—	—	–	—	2,5 ccm. » »
11 » 55 »	—	—	—	—	
12 » 5 »	120	8—13 »	212 »	30	

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
12 " 10 "	—	—	—	—	6 ccm " "
12 " 29 "	-	-	—	—	
12 " 35 "	128	5—9 "	188 "	38	
12 " 47 "	—	—	--	—	0,0025 grm. Digitalin
22 " 55 "	136	3,5—10 "	210 "	44	
12 " 56 "	—	—	—	—	0,0075 grm. "
1 " 5 "	—	-	—	—	
1 " 10 "	144	4—8 "	217 "	49	
1 " 12 "	—	—	—	—	0,1 grm Coff-natr.-salicyl.
1 " 22 "	124	8—18 "	213 "	52	
1 " 29 "	-	—	-	—	0,12 grm. " "
1 " 35 "	128	5—15 "	203 "	56	

Das Tier hat Aether und Chloral-hydrat in der Dosis bis 0,05 gr auf 1 K. und Morphium hydrochloricum bis 0,006 gr auf's Kilo erhalten.

Die Contractionen des Herzens erwiesen sich vor dem Einführen der Lecitinemulsion wenigstens zweimal schwächer als zu Anfang. Der Blutdruck blieb recht hoch. Die Vergiftung des Herzens war bei diesem Versuche recht stark. Durch Einführen einer kleinen Dosis (bis 0,05 gr auf's Kilo) der Lecitinemulsion wurde das Herz nicht belebt ; im Gegenteil sogar wurde es immer schwächer, so dass sogar grosse Digitalingaben und salicylsäures Coffeinnatrium dasselbe nur wenig zu beleben vermochten.

Versuch XIV.

Katze, Gewicht 2,6 Kilo.
9 Uhr 46 Min. Subcutan 0,037 gr Morph. muriatic.
9 Uhr 47 Min. Beginn einer recht kräftigen Aethernarkose, die mit kurzen Pausen etwa 20 Min. fortgesetzt wurde.
10 Uhr 12 Min. 0,01 gr Morph. muriatic. intravenös.
10 Uhr 18 Min. — 10 Uhr 28 Min. Curare.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 32 M	180	1—1,5 mm	73 mm.	1	
10 „ 41 „	185	1—2 „	102 „	5	
10 „ 45 „	—	—	—	—	0,5 ccm. Lecitinemulsion.
10 „ 55 „	—	—	—	—	Kurare.
11 „ 00 „	—	—	—	—	1 ccm. Lecitinemulsion
11 „ 3 „	155	0,5—1,5 „	88 „	14	
11 „ 13 „	—	—	—	—	1 ccm. „ „
11 „ 23 „	147	1,5—3 „	76 „	23	
11 „ 28 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „
11 „ 42 „	—	—	—	—	
11 „ 45 „	140	1,5—3 „	94 „	30	
11 „ 58 „	—	—	—	—	1 ccm. „ „
12 „ 3 „	128	1—3 „	99 „	36	
12 „ 13 „	116	1,5—4 „	79 „	40	
12 „ 17 „	—	—	—		2 ccm. „ „
12 „ 21 „	108	1,5—3 „	84 „	43	
12 „ 33 „	—	—	—	—	4 ccm „ „
12 „ 49 „	—	0—0,5 „	54 „	49	
12 „ 54 „	—	—	—	—	4 ccm. „ „
1 „ 8 „	—	0—0,5 „	51 „	53	
1 „ 10 „	—	—	—	—	0,005 grm. Digitalin.
1 „ 15 „	120	1,5—8 „	92 „	56	Irregulärer Pulsus.
1 „ 18 „	—	—	—	—	Sehr schwacher Pulsus.

Rechte starke Aether-Morphium Vergiftung. Zu Anfang der Einführung der Lecitine waren die Herzcontractionen ziemlich schwach (s. Curve 14. Andauer der Herzschwäche). Durch Lecitingaben

von 0,11 gr auf 1 K. Gewicht des Versuchstieres wurde das Herz ganz beträchtlich belebt, jedoch nur zeitweilig, auf die Dauer von etwa einer Stunde. Bei weiterer Einverleibung der Lecitine erschlaffte das Herz rasch, so dass selbst eine grössere Digitalingabe nicht im Stande war dasselbe zu beleben.

Versuch XV.

Katze; Gewicht 2,3 Kilo.

2 Wochen vor dem Versuche hatte das Tier (zu anderen Zwecken) 0,1 Tropfen Nikotin erhalten; vor einer Woche ein Sechstel Tropfen.

9 Uhr 58 Min. Chloroformierung.

10 Uhr 2 Min. — 10 Uhr 34 Min. Intraperitoneal 0,112 gr Morphium hydrochloricum.

10 Uhr 50 Min. Curare.

11 Uhr Der Puls wird rasch schwach; deshalb wird eine intravenöse Digitalininjection gemacht (0,004 gr.)

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St.	200	0,5—1 mm.	92 mm.	2	
11 „ 4 M	—	—	—	—	0,004 grm Digitalin.
11 „ 10 „	200	0,5—1 „	92 „	7	
11 „ 11 „	-	—	—	—	0,5 ccm. Lecitinemulsion.
11 „ 14 „	—	—	—	—	Kurare.
11 „ 17 „	174	0,5—1,5 „	87 „	10	
11 „ 19 „	—	-	—	—	2,5 ccm. Lecitinemulsion
11 „ 27 „	—	-	—	—	
11 „ 28 „	130	1—2 „	21 „	17	
11 „ 35 „	—	—	—	-	3 ccm. „ „
11 „ 45 „	—	-	—	—	
11 „ 51 „	145	0,5—1,5 „	58 „	23	
12 „ —	—	—	—	—	5 ccm. „ „
12 „ 25 „	140	0,5—1,5 „	73 „	32	
12 „ 29 „	—	—	—	—	Kurare.
12 „ 39 „	130	0,5—1,5 „	36 „	36	
12 „ 40 „			—	—	5 ccm. Lecitinemulsion
12 „ 45 „	-	0—0,5 „	—	—	Fadenformiger Puls.
12 „ 47 „	—	—	—	—	0,005 grm. Digitalin.
12 „ 49 „	—	-	—	—	0 05 grm Coff.-natriosalicyl.
1 „	—	—	—	-	Fadenformiger Puls

Versuch XIV.

Katze, Gewicht 2,6 Kilo.
9 Uhr 46 Min. Subcutan 0,037 gr Morph. muriatic.
9 Uhr 47 Min. Beginn einer recht kräftigen Aethernarkose, die mit kurzen Pausen etwa 20 Min. fortgesetzt wurde.
10 Uhr 12 Min. 0,01 gr Morph. muriatic. intravenös.
10 Uhr 18 Min. — 10 Uhr 28 Min. Curare.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 32 M	180	1—1,5 mm	73 mm.	1	
10 „ 41 „	185	1—2 „	102 „	5	
10 „ 45 „	—	—	—	—	0,5 ccm. Lecitinemulsion.
10 „ 55 „	—	—	—	—	Kurare.
11 „ 00 „	—	—	—	—	1 ccm. Lecitinemulsion
11 „ 3 „	155	0,5—1,5 „	88 „	14	
11 „ 13 „	—	—	—	—	1 ccm. „ „
11 „ 23 „	147	1,5—3 „	76 „	23	
11 „ 28 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „
11 „ 42 „	—	—	—	—	
11 „ 45 „	140	1,5—3 „	94 „	30	
11 „ 58 „	—	—	—	—	1 ccm. „ „
12 „ 3 „	128	1—3 „	99 „	36	
12 „ 13 „	116	1,5—4 „	79 „	40	
12 „ 17 „	—	—	—		2 ccm. „ „
12 „ 21 „	108	1,5—3 „	84 „	43	
12 „ 33 „	—	—	—	—	4 ccm „ „
12 „ 49 „	—	0—0,5 „	54 „	49	
12 „ 54 „	—	—	—	—	4 ccm. „ „
1 „ 8 „	—	0—0,5 „	51 „	53	
1 „ 10 „	—	—	—	—	0,005 grm. Digitalin.
1 „ 15 „	120	1,5—8 „	92 „	56	Irregularer Pulsus.
1 „ 18 „	—	—	—	—	Sehr schwacher Pulsus.

Rechte starke Aether-Morphium Vergiftung. Zu Anfang der Einführung der Lecitine waren die Herzcontractionen ziemlich schwach (s. Curve 14. Andauer der Herzschwäche). Durch Lecitingaben

von 0,11 gr auf 1 K. Gewicht des Versuchstieres wurde das Herz ganz beträchtlich belebt, jedoch nur zeitweilig, auf die Dauer von etwa einer Stunde. Bei weiterer Einverleibung der Lecitine erschlaffte das Herz rasch, so dass selbst eine grössere Digitalingabe nicht im Stande war dasselbe zu beleben.

Versuch XV.

Katze ; Gewicht 2,3 Kilo.

2 Wochen vor dem Versuche hatte das Tier (zu anderen Zwecken) 0,1 Tropfen Nikotin erhalten ; vor einer Woche ein Sechstel Tropfen.

9 Uhr 58 Min. Chloroformierung.

10 Uhr 2 Min. — 10 Uhr 34 Min. Intraperitoneal 0,112 gr Morphium hydrochloricum.

10 Uhr 50 Min. Curare.

11 Uhr Der Puls wird rasch schwach ; deshalb wird eine intravenöse Digitalininjection gemacht (0,004 gr.)

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St.	200	0,5—1 mm.	92 mm.	2	
11 „ 4 M	—	—	—	—	0,004 grm Digitalin.
11 „ 10 „	200	0,5—1 „	92 „	7	
11 „ 11 „	-	—	—	—	0,5 ccm. Lecitinemulsion.
11 „ 14 „	—	—	—	—	Kurare.
11 „ 17 „	174	0,5—1,5 „	87 „	10	
11 „ 19 „	—	-	—	—	2,5 ccm. Lecitinemulsion
11 „ 27 „	—	-	—	—	
11 „ 28 „	130	1—2 „	21 „	17	
11 „ 35 „	—	—	—	-	3 ccm. „ „
11 „ 45 „	—	-	—	—	
11 „ 51 „	145	0,5—1,5 „	58 „	23	
12 „ —	—	—	—	—	5 ccm. „ „
12 „ 25 „	140	0,5—1,5 „	73 „	32	
12 „ 29 „	—	—	—	—	Kurare.
12 „ 39 „	130	0,5—1,5 „	36 „	36	
12 „ 40 „			—	—	5 ccm. Lecitinemulsion
12 „ 45 „	-	0—0,5 „	—	—	Fadenformiger Puls.
12 „ 47 „	—	—	—	—	0,005 grm. Digitalin.
12 „ 49 „	—	-	—	—	0 05 grm Coff.-natriosalicyl.
1 „ -	—	—	—	-	Fadenformiger Puls

Recht starke Herzvergiftung, die schon zu Anfang des Versuches. Digitalinanwendung erforderlich machte ; jedoch verübte letzteres auf's Herz nicht die typische Wirkung. Bei weiteren Lecitingaben wurde das Herz für eine kurze Zeitspausse ein wenig belebt. Es ist sehr möglich, dass diese Belebung in dem oder jenem Maasse auch durch Digitalin bewirkt war. Wie dem auch sei, vermochten die Lecitine in recht grosser Dosis angewandt (0,24 gr auf 1 K.) nicht das Herz zu beleben. Es ist nicht zu vergessen, dass auch im weiteren Verlauf zum Schluss des Versuches Digitalin und auch Coffein das Herz nicht belebten : es liegt auf der Hand, dass die Herzvergiftung tatsächlich recht intensiv war.

Versuch XVI.

Katze ; Gewicht 3 Kilo.
9 Uhr 54 Min. 0,01 gr Morph. hydrochloric. subcutan.
Leichte Aethernarkose.
10 Uhr 35 Min. Curare.

T	P	A	H.	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 36 M.	224	1,5—2 mm.	134 mm.	1	
10 „ 39 „	—	—	—	—	Kurare
10 „ 49 „	—	–	—	—	0,01 grm. Morph. hydrochlor.
10 „ 59 „	—	—	—	—	0,05 grm Chloral-hydrat
11 „ 5 „	—	—	—	—	Kurare
11 „ 7 „	240	0,5—2 „	156 „	8	
11 „ 10 „	—	—	—	—	0,1 grm. Chloral-hydrat
11 „ 20 „	—	—	—	—	
11 „ 28 „	200	1—3 „	183 „	13	
11 „ 29 „	—	—	—	—	3 ccm. Lecitinemulsion
11 „ 50 „	—	—	—	—	
11 „ 52 „	200	0,5—3 „	165 „	21	
11 „ 55 „	—	—	—	—	4 ccm. Lecitinemulsion
12 „ 5 „	—	—	—	—	
12 „ 13 „	196	1—3 „	154 „	29	
12 „ 15 „	—	—	—	—	6 ccm. Lecitinemulsion
12 „ 27 „	—	—	—	—	
12 „ 32 „	200	1—4 „	172 „	35	

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
12 St. 35 M.	—	—	—	—	13 ccm. Lecitinemulsion
12 „ 57 „	—	—	—		
1 „ 3 „	198	1—4 mm	180 mm.	40	
1 „ 11 „	—	—	—	—	5 ccm „ „
1 „ 14 „	188	1—4 „	142 „	45	
1 „ 23 „	—	—	—	—	5 ccm. „ „
1 „ 29 „	—	—	—	—	Kurare
1 „ 30 „	180	1,5—5 „	131 „	49	
1 „ 36 „	170	3—5 „	179 „	51	
1 „ 38 „	—	—	—	—	5 ccm. „ „
1 „ 49 „	—	—	—	—	Kurare
1 „ 53 „	—	—	-	—	5 ccm. „ „
1 „ 57 „	152	2—5 „	183 „	57	
2 „ 08 „	—	—	—	—	10 ccm. „ „
2 „ 19 „	—	—	—	—	
2 „ 28 „	172	2—5 „	174 „	64	
2 „ 29 „	—	—	—	—	5 ccm. „ „
2 „ 46 „	—	—	—		
2 „ 53 „	184	2—4 „	192 „	70	

Recht schwache Herzvergiftung. Vor dem Einführen von Lecitinen waren die Herzcontractionen recht kräftig, regulär. Eine deutliche Kräftigung der Herzcontractionen wurde bemerkbar nach 0,3 gr Lecitinen auf's Kilo (s. Curve 35). Nach Einführung von 0,58 gr auf's K. wurden die Herzcontractionen viel energischer (s. C. 49 u. 51), der Blutdruck stieg bedeutend.

Bis zum Schluss des Versuches schlug das Herz kräftig und regelmässig; dabei waren die Contractionen stärker, als vor der Lecitineinführung.

Versuch XVII.

Katze ; Gewicht 3,3 Kilo.
Leichte Aethernarkose.
9 Uhr 58 Min. 0,05 gr Chloral-hydrat. intraperitoneal.
10 Uhr 16 Min. 0,05 gr Chloral-hydrat. intravenös.
10 Uhr 23 Min. Curare intravenös.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 24 M.	—		—	—	0,05 Chloralhydrat.
10 " 25 "	230	0,5 – 1 mm.	138 mm.	1	
10 " 32 "	205	1 – 2 "	90 "	5	
10 " 49 "	240	1,5 - 2,5 "	89 "	10	
10 " 50 "	—	—	—	—	9 ccm. Lecitinemulsion.
11 " —	—	—	—	—	
11 " 40 "	—	—	—	—	
11 " 44 "	245	1—2 "	96 "	20	
11 " 49 "	—	—	—	—	15 ccm. " "
12 " 17 "	—	—	—	—	
12 " 19 "	205	0,5 – 1 "	99 "	27	
12 " 25 "	—	—	—	—	Kurare.
12 " 27 "	—	—	—	—	5 ccm. " "
12 " 32 "	200	1 – 3 "	82 "	29	
12 " 39 "	—	—	—	—	5 ccm. " "
12 " 40 "	180	1,5 – 3,5 "	74 "	31	
12 " 49 "	—	—	—	—	10 ccm. " "
1 " —	—	—	—	—	
1 " 4 "	160	1 – 2,5 "	103 "	41	
1 " 8 "	—	—	—	—	30 ccm. " "
1 " 42 "	170	1,5—3 "	94 "	49	
2 " 5 "	—	—	—	—	Kurare.
2 " 50 "	—	—	—	—	14,5 ccm. " "
2 " 55 "	—	—	—	—	
3 " —	185	1 – 2,5 "	101 "	64	
3 " 20 "	195	1—2,5 "	108 "	68	

Die Vergiftung des Herzens war vor dem Einführen der Lecitine schwach ausgesprochen. Nach den ersten Injectionen der Lecitinemulsion wurde eine weitere Schwächung der Herzcontractionen konstatiert; diese Schwächung ist wahrscheinlich einer weiteren Wirkung des Chloral-hydrats zuzuschreiben.

Beim weiteren Einführen der Lecitine wurde eine recht bedeutend Verstärkung der Herzcontractionen registriert (siehe Curve 29 und 31). Die Herzcontractionen waren bis zum Ende des Versuches recht stark.

Der Einfluss der Lecitine auf den Blutdruck war bei diesem Versuche im ganzen nicht schwach (s. Curven 41, 64).

Versuch XVIII

Hund; Gewicht 5,4 Kilo.
9 Uhr 50 Min. — 10 Uhr. Intraperitoneal 0,025 gr Morphium hydrochlor. Aethernarkose.
10 Uhr 12 Min. Curare. Injection.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St 17 M	180	1,5 3 mm	55 mm	2	
10 „ 39 „	120	3 - 7 „	85 „	8	
10 „ 40 „	—	—	—	—	2 ccm. Lecitinemulsion
10 „ 59 „	158	1,5—3 „	99 „	14	
11 „ — „	—	—	—	—	Kurare
11 „ 7 „	—	—	—	—	17,5 ccm. „ „
11 „ 29 „	—	—	—	—	
11 „ 34 „	200	1—2 „	98 „	22	
11 „ 35 „	—	—	—	—	30 ccm. „ „
12 „ 4 „	—	—	—	—	
12 „ 6 „	160	3—5 „	72 „	30	
12 „ 8 „	—	—		—	Kurare
12 „ 14 „	—	—	—	—	10 ccm. „ „
12 „ 25 „	155	2—3 „	88 „	34	
12 „ 32 „	—	—	—	—	10 ccm „ „
12 „ 35 „	—	—	—	—	Kurare
12 „ 40 „	120	3—5 „	71 „	37	
12 „ 45 „	—	—	—	—	10 ccm. „ „

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen.
12 St. 57 M	150	2 4 mm.	88 mm.	40	
1 „ „	—	—	—	—	25 ccm Lecitinemulsion
1 „ 13 „	—	—	—	—	
1 „ 33 „	210	1—2 „	105 „	46	
1 „ 43 „	—	—	—	—	30 ccm „ „
1 „ 54 „	—	—	—	–	
1 „ 56 „	186	1—3 „	112 „	49	
2 „ 8 „	—	—	—	—	15 ccm. „ „
2 „ 10 „	—	—	—	--	0,02 grm Morph. hydrochlor.
2 „ 18 „	—	—	—	—	15 ccm. Lecitinemulsion
2 „ 23 „	156	1,5—3 „	114 „	52	
2 „ 25 „	—	--	—	–	25 ccm Blut genommen
2 „ 50 „	190	2,5—3 „	108 „	59	
3 „ 10 „	165	3—4 „	96 „	63	
3 „ 17 „	–	—	—	—	Kurare
3 „ 30 „	150	3-5 „	87 „		

Vor dem Einführen der Lecitine war die Vergiftung des Herzens recht beträchtlich ; nur zeitweilig begann das Herz sich genügend kräftig zu contrahieren (s. Curve 8). Lecitine in Gaben bis 0,46 gr auf 1 K. riefen eine deutliche Verstärkung der Herzcontractionen hervor (s. C. 30), jedoch nur zeitweilig.

Bei weiterer Einverleibung der Lecitine (bis 1,55 gr auf 1 K.) begann das Herz augenscheinlich zu erschlaffen (s. C. 46 u. 49), dann wurden die Contractionen wieder stärker, als noch 30 ccm. der Lecitinemulsion eingeführt wurden (s. C. 52 u. die folgenden).

Zum Schluss des Versuches contrahierte sich das Herz viel besser, als zu Beginn.

Zum Teil muss die Verstärkung der Herzcontractionen auch der physiologischen Kochsalzlösung zugeschrieben werden, in der die Lecitine eingeführt wurden. Im ganzen wurden 192 ccm. der Lösung eingeführt.

Es verdient erwähnt zu werden, dass die Menge der einverleibten Lecitine zum Schluss des Versuches 9,2 g erreichte, d. h. 1,8 gr auf 1 Kilo Gewicht des Tieres. Also selbst in so grosser Menge vertrag das Tier die Lecitine ohne merklichen Schaden für's Herz.

Versuch XIX.

Hund ; Gewicht 3,8 Kilo.
9 Uhr 50 Min. Injection von 0,01 gr Morphium hydrochloricum intraperitoneal.
9 Uhr 50 Min. werden 2 ccm. Chloroform (Emulsion mit Gummi-arabicum) in die Bauchhöhle injiciert.

T	P	A	H	N N der Kurven	Bemerkungen
10 St. 13 M.	90	10—20 mm	165 mm.	1	
10 „ 15 „	-	—	—	--	Kurare.
10 „ 24 „	-	--	34 „	4	Fadenformiger Puls.
10 „ 25	—	–	—	—	10 ccm. Lecitinemulsion.
10 „ 28 „	—	—	—	—	
10 „ 31 „	102	1,5 - 3,5 „	32 „	5	
10 „ 39 „	102	1 – 2 „	32 „	7	
10 „ 40 „	—	—	—	—	10 ccm. „ „
10 „ 45 „	—	—	—	—	
11 „ 15 „	126	1 - 2.5 „	44 „	12	
11 „ 32 „	120	1—2,5 „	52 „	14	
11 „ 47 „	120	1,5 3 „	56 „	16	
11 „ 53 „	-	—	—	-	0,16 ccm. Chloroform.
11 „ 54 „	—	·		—	Herzstillstand.
11 „ 55 „	—	—	—	—	Massage d Herzens.
12 „ 10 „	—	—	—	–	

Rasch entwickelt sich eine starke Vergiftung. Lecitine 0,13 auf 1 K. belebten das Herz deutlich und recht bald. Die zweite Einführung von Lecitinen (bis 0,24 auf's Kilo) unterhielt die erziehlte Belebung und war von einer Erhöhung des Blutdruckes begleitet.

Als nun Chloroform eingeführt wurde, rief es Herzstillstand hervor, Weder durch Massage, noch durch Injection von 0,25 gr Coffeinum natriosalicylicum gelang es das Herz wieder zum Schlagen zu bringen.

Die Ergebnisse der beschriebenen Versuche sind auf der Tabelle N 3 zusammengestellt.

TABELLE III.

NN der Versuche	Tier	Die zur Vergiftung dienenden Substanzen	Der Grad der Herzvergiftung. Die Wirkung der Lecitine auf das Herz
13	Hund 10 3 k	Aether sulfuricus Chloral-hydr. 0,5 Morph h. chl. 0,003	Beträchtliche Herzvergiftung. Lecitine in geringen Gaben eingeführt (0,05 auf 1 k) belebten das Herz nicht
14	Katze 2,6 k	Aether sulfuricus Morph. h. chl 0,044	Recht starke Herzvergiftung. 0 11 Lecitine auf 1 k. belebten das Herz ganz bedeutend, aber nur zeitweilig.
15	Katze 2,3 k	Chloroform Morph. mur. 0,14	Starke Herzvergiftung 0,24 Lecitine auf 1 k belebten nicht.
16	Katze 3 k.	Aether sulfuricus Morph. mur. 0,02 Chloralhydr 0,15	Schwache Herzvergiftung. 0,58 Lecitine auf 1 k kräftigten die Herzcontractionen bedeutend.
17	Katze 3,3 k.	Aether sulfuricus Chloral-hydrat 0,15	Schwache Herzvergiftung vor der Einverleibung von Lecitine. Bedeutende Belebung des Herzens bei Einführung von 0 5 gr. Lecitinen auf 1 k.
18	Hund 5 3 k.	Aether sulfuricus Morph. mur 0,045	Ganz bedeutende Herzvergiftung 0,46 Lecitine auf 1 k belebten das Herz zeitweilig; 1 8 auf's kilo (102 ccm Emulsion!) riefen eine kräftige Belebung hervor.
19	Hund 3,8 k.	Chloroform Morph mur. 0,01	Intensive Herzvergiftung 0,13 Lecitine auf 1 k riefen eine deutliche, im allgemeinen aber schwache Belebung des Herzens hervor. Die Lecitine 0,26 auf's k. unterhielten die Belebung.

Aus der Tabelle N 3 ist ersichtlich, dass :

1) Die Lecitine im Stande sind zu beleben die Tätigkeit des Herzens, welches unter der Wirkung einer von den erwähnten kombinierten Narkosen erschlafft ist.

2) Im allgemeinen ist ein Herz, welches unter der Einwirkung einer von erwähnten Narkosen erschlafft ist, recht schwer zu beleben mittels der Lecitine ; augenscheinlich braucht man zur Belebung mehr oder weniger grosse Gaben von diesen Lipoiden.

3) Selbst so grosse Dosen von Lecitinen, wie 1,8 gr auf 1 K. des Tieres, können vom Herzen gut vertragen werden.

Versuche mit Muskarin.

Versuch XX.

Hund ; Gewicht 12,7 Kilo.

9 Uhr 50 Min. Intraperitoneal 15 ccm. einer 10 % Chloral-hydratlösung.

10 Uhr 10 Min. Intravenös 8 ccm. einer 1 % Lösung von Morphium muriaticum.

10 Uhr 59 Min. Intravenös 3 ccm. einer 5 % Chloral-hydratlösung.

11 Uhr 7 Min. Curare. Muskarinlösung N 1 = Stammlösung des Muskarins. Muskarinlösung N 2 = zwei Mal verdünnte Stammlösung.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St. 8 M	118	3—5 mm	55 mm	1	
11 „ 20 „	80	24—30 „	117 „	6	
11 „ 22 „	—	—	—	—	1 ccm. Muskarinlösung N 1.
11 „ 23 „	28	25—28 „	61 „	7	
11 „ 32 „	69	44—50 „	98 „	8	
11 „ 35 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ N 2.
11 „ 36 „	12	22 „	36 „	9	
11 „ 41 „	63	64—68 „	168 „	11	
11 „ 43 „	—	—	—	—	4 ccm. „ „ N 2.
11 „ 47 „	—	—	—	—	
11 „ 48 „	12	21—22 „	58 „	14	
12 „ 7 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ N 1.
12 „ 15 „	8	17 „	22 „	19	
12 „ 17 „	—	—	—	—	Herzstillstand.

Bei diesem Versuche sind im ganzen 6 ccm. Stammlösung des Muskarins eingeführt.

Das Herz, welches zu Beginn des Versuches kräftig und regulär schlug, reagierte heftig auf die wiederhohlten Muskarininjectionen.

Schon nach 26 Min. nach der ersten Muskarininjection trat eine sehr eingeprägte, anhaltende Pulsverlangsammung ein, die mit Sinken des Blutdruckes einherging.

Es erfolgte der Herzstillstand bei 0,47 ccm. Stammlösung des Muskarins auf 1 Kilo, 55 M. nach der ersten Injection der Muskarinlösung.

Versuch XXI.

Kaninchen: Gewicht 3 Kilo.
Leichte Aethernarkose.
12 Uhr 40 Min. Intravenös 2 ccm. 5 % Chloral-hydratlösung.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
12 St. 55 M.	280	1,5–2 mm.	115 mm.	1	
12 „ 59 „	—	—	—	-	0,05 grm. Chloralhydrat.
1 „ 00 „	280	0 5–1 5 „	100 „	3	
1 „ 03 „	—	—	—	—	1 ccm Muskarinlösung N 4
1 „ 07 „	177	1 5–3 „	77 „	6	
1 „ 10 „	—	—	—	—	1 ccm. „ „ „
1 „ 11 „	140	3,5–5 „	45 „	7	
1 „ 20 „	190	1,5–2 5 „	86 „	9	
1 „ 21 „	—	—	—	—	1 ccm. „ „ „
1 „ 31 „	—	—	—	—	1 ccm „ „ „
1 „ 32 „	100	8–10 „	48 „	13	
1 „ 34 „	—	—	—	—	40 ccm. 0,9 % NaCl-Lösung.
1 „ 46 „		—	—	—	
1 „ 47 „	—	—	—	—	Speichelabsonderung = 50 ccm.
1 „ 54 „	240	1 5–2 „	92 „	20	
1 „ 57 „	—	—	—	—	2 ccm Muskarinlösung N 4.
1 „ 58 „	70	11 14 „	37 „	21	
2 „ 05 „		—	—	—	10 ccm 0,9 % NaCl-Lösung.
2 „ 06 „	—	—	—	—	Speichelabsonderung = 65 ccm., im Ganzen
2 „ 09 „	—	—	—	—	2 ccm Muskarinlösung N 4
2 „ 13 „	—	—	—	—	10 ccm 0,9 % NaCl-Lösung.
2 „ 21 „	110	8–11 „	40 „	26	
2 „ 22 „		—	—	-	2 ccm Muskarinlösung N 4
2 „ 23 „	—	—	—	—	10 ccm. 0,9 % NaCl Lösung
2 „ 28 „	—	—	—	—	Keine Herzkontraktionen.
2 „ 30 „	—	—	—	—	Eröffnung des Thorax: diastolischer Herzstillstand; ein sehr schwächer Tremor des Herzens.

Bei diesem Versuche wurde die Stamm-Muskarinlösung bis 0,7 ccm auf 1 K. dem Tiere eingeführt. Der Herzstillstand trat 1 Stund 25 Min. nach der ersten Muskarininjection ein. Starke Verlangsammung, so wie stark ausgeprägte Pulsschwäche wurden nicht beobachtet (bisweilen wurden nach den Muskarininjectionen die Herzcontractionen sehr kräftig, Curven 13, 21, etc.). Neue Portionen Muskarin wurden immer erst dann eingeführt wenn das Herz sich von der vorhergehenden Portion schon erhohlt hatte. Da das Tier viel Wasser mit dem Speichel verlor, so wurde von Zeit zu Zeit physiologische Kochsalzlösung injiciert.

Versuch XXII.

Katze ; Gewicht 5,8 Kilo.
Leichter Aetherrausch.
10 Uhr 8 Min. — 10 Uhr 15 Min. Intravenös 4 ccm. 5 % Chloral-hydratlösung.

Bei diesem Versuche bedienten wir uns der Muskarinlösung N 2 und N 5 (= fünf Mal verdünnte).

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St 28 M	330	1,5 - 2 mm.	221 mm.	1	
10 " 30 "	—	—	—	—	Kurare
10 " 35 "	212	1 - 1,5 "	93 "	3	
10 " 55 "	—		102 "	6	Fadenformiger Puls
10 " 56 "	—	—	-	·	5 ccm Lecitinemulsion
11 " 02 "	210	0 5 - 1 "	112 "	7	
11 " 07 "	—	—	—		5 ccm. " "
11 " 16 "	240	0,5 "	144 "	9	
11 " 17 "	—	—	—	—	1 ccm Muskarinlösung N 5
11 " 18 "	93	4 5 8 "	61 "	10	
11 " 25 "	183	1—1 5 "	118 "	12	
11 " 27 "	—		-	-	1 ccm " " "
11 " 36 "	—	—	—	—	1 ccm " " "
11 " 40 "	102	4 4 5 "	101 "	17	
11 " 46 "	—	—	—	-	2 ccm " " "
11 " 56 "	—	—	—	—	
12 " 06 "	108	6 - 7 "	107 "	23	
12 " 07 "	—	—	--	—	1 ccm. " " "
12 " 15 "	156	2 "	81 "	26	

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
12 St. 16 M.	—	—	—	—	5 ccm. Muskarinlösung N 5.
12 „ 27 „	—	—	—	—	
12 „ 29 „	44	10—11 mm.	41 mm.	30	
12 „ 30 „	—	—	—	—	Speichelabsonderung = ca 40 ccm, im ganzen.
12 „ 47 „	96	6 - 6,5 „	54 „	35	
12 „ 50 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 2
12 „ 51 „	35	4 „	32 „	36	
1 „ 02 „	45	5 - 6 „	32 „	39	
1 „ 03 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
1 „ 16 „	32	3,5 - 4 „	24 „	42	
1 „ 19 „	—	—	—	—	Herzstillstand.

Beim Versuch N 22 wurden 5 ccm. Stammlösung des Muskarins = 0,86 ccm. auf 1 K. eingeführt. Beim Beginn des Versuches wurde es erforderlich eine kleine Dosis von Lecitinen einzuführen um das Herz, welches recht schwach schlug, einigermassen zu beleben.

Das Herz reagierte auf Muskarin ganz kräftig. Der Stillstand erfolgte bei starker Pulsverlangsammung, beim Sinken des Blutdruckes und recht kräftigen Contractionen.

Versuch XXIII.

Katze; Gewicht 3,2 Kilo.
Leichter Aetherrausch.
10 Uhr 10 Min. — 10 Uhr 28 Min. Intravenöse Injection von 3 ccm. 5 % Chloral-hydratlösung.
10 Uhr 30 Min. Curare.
Bei diesem Versuch nahmen wir die Muskarinlösung N 4.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 40 M	210	0,5 mm	66 mm	4	
10 „ 42 „		—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 4.
10 „ 54 „	—	-	—	—	
11 „ 03 „	120	2 - 4 „	50 „	10	
11 „ 04 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
11 „ 08 „	—	—	—	—	

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St. 10 M	78	4,5–5 mm.	48 mm.	12	
11 „ 16 „	—	—	—	—	1 ccm. Muskarinlösung N 4
11 „ 21 „	69	2–2,5 „	49 „	15	
11 „ 27 „	—	—	—	—	1 ccm. „ „
11 „ 31 „	70	4–5 „	39 „	18	
11 „ 34 „	—	—	—	—	1 ccm. „ „ „
11 „ 44 „	60	2–2,5 „	35 „	21	
11 „ 45 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
11 „ 56 „	—	—	—	—	
11 „ 58 „	48	1,5 „	29 „	26	
12 „ 06 „	—	—	—	27	Fadenförmiger Puls
12 „ 07 „	—	—	—	—	2 ccm. Lecitinemulsion.
12 „ 10 „	—	—	—	—	Herzstillstand.

Beim beschriebenen Versuche wurde 0,7 ccm. der Stammlösung des Muskarins auf 1 K. injiciert. Der Herzstillstand erfolgte 1 St. 28 Min. nach der ersten Muskarininjection. Bei der Anwendung der Muskarinlösung N 4 war eine so starke Reaction von Seiten des Herzens nicht zu beobachten, wie das bei Lösung N 2 oder bei der Stammlösung der Fall war. Aus diesem Grunde wurden zu den weiteren Versuchen nur die verdünnten Muskarinlösungen gebraucht und zwar Lösungen N 4, N 5 und N 6.

Lösung N 6 wurde durch sechsmalige Verdünnung der Stammlösung hergestellt. Die Verdünnung wurde mittels physiologischer Kochsalzlösung gemacht. Wie aus den Versuchen NN 20-23 zu ersehen ist, erwiesen sich als tödlich 0,7-0,86 ccm. (auf 1 K. Gewicht des Tieres) der Muskarinstammlösung.

Diese Gaben bewirkten verhältnissmässig schnell den Herzstillstand.

Versuch XXIV.

Katze; Gewicht 2,6 Kilo.
Leichte Aethernarkose.
10 Uhr 6 Min. 2 ccm. 5 % Chloral-hydratlösung intravenös.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 23 M.	220	2,5–3,5 mm.	194 mm	1	
10 „ 25 „	—	—	—	—	Kurare.
10 „ 36 „	198	0,5 „	77 „	4	
10 „ 39 „	—	—	—	—	1 ccm. Muskarinlösung N 4.
10 „ 40 „	75	3,5–4 „	51 „	5	
10 „ 46 „	—	—	—	—	1 ccm „ „ „
10 „ 55 „	111	1–1,5 „	68 „	9	
10 „ 57 „	—	—	—	—	1 ccm „ „ „
11 „ 3 „	105	0,5–1 „	58 „	12	
11 „ 4 „	—	—	·	—	2 ccm. Lecitinemulsion.
11 „ 8 „	—	—	—	—	
11 „ 9 „	85	2–2,5 „	66 „	15	
11 „ 13 „	—	—	—	—	9 ccm. „ „
11 „ 24 „	—	–		—	
11 „ 25 „	150	1–2 „	77 „	22	
11 „ 27 „	—	—	71 „	23	Sehr schwacher Puls.
11 „ 32 „	—	—	—	-	20 ccm. Lecitinemulsion.
11 „ 49 „	—	—	--	—	
11 „ 50 „	130	1–2 „	64 „	27	
11 „ 53 „		—	56 „	29	Fadenförmiger Puls.
11 „ 57 „	—		—	—	10 ccm. Lecitinemulsion.
12 „ 3 „	—	—	46 „	31	Fadenförmiger Puls.
12 „ 4 „	—	—	—	—	0,005 grm. Digitalin
12 „ 9 „	—	·	–	—	
12 „ 13 „	130	2–3 „	111 „	33	
12 „ 15 „	—	—	--	—	0,001 grm. Atropinsulfat.
12 „ 25 „	—	—	83 „	36	Fadenförmiger Puls
12 „ 27 „	—			—	Herzstillstand

Beim Versuch N 24 war eine verhältnissmässig geringe Menge der Muskarinstammlösung eingeführt, nämlich 0,3 ccm. auf 1 K. und dennoch erwies sich die durch Muskarin bedingte Vergiftung des Herzens so energisch, dass dasselbe nicht nur durch Lecitine sondern sogar weder durch Digitalin (0,005 gr), noch durch Atropin belebt werden konnte. Was die Lecitine selbst anbelangt, so verübten sie wohl auf's Herz eine belebende Wirkung, jedoch war dieselbe kurzdauernd und verhältnissmässig gering. Die Dosis war bis 0,55 grm. (Curve 22) — 1,55 grm. (s. Curve 27).

Versuch XXV.

Katze; Gewicht 3,1 Kilo.
9 Uhr 40 Min. — 10 Uhr Intravenöse Injection von 4 ccm 5 % Chloralhydratlösung.
10 Uhr 4 Min. Curare.
Die Muskarinstammlösung war 5 Mal verdünnt, Lösung N 5.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 7 M	186	1,5–2,5 mm	103 mm	2	
10 „ 8 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlosung N 5
10 „ 18 „	80	2–3 „	37 „	6	
10 „ 19 „	—	—	—	—	2 ccm. Lecitinemulsion
10 „ 23 „	72	1,5 „	31 „	8	
10 „ 33 „	95	4.7 „	68 „	10	
10 „ 41 „	—	—	—	—	2 ccm „ „
10 „ 53 „	90	5-6 „	99 „	15	
10 „ 55 „	—	—	—	—	Kurare
11 „ —	95	1,5–2,5 „	69 „	17	
11 „ 4 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „
11 „ 14 „	90	2,5–3 „	63 „	20	
11 „ 16 „	—	—	—	—	1 ccm. Muskarinlosung N 5
11 „ 17 „	30	6–6,5 „	33 „	21	
11 „ 35 „	62	2,5–4 „	40 „	25	
11 „ 36 „	—	—	—	—	1 ccm „ „
11 „ 37 „	20	3,5–4 „	31 „	26	
11 „ 53 „	—	—	—	—	1 ccm. „ „
11 „ 54 „	20	3,5-4 „	28 „	30	
12 „ 1 „	45	3–3,5 „	37 „	33	
12 „ 2 „	—	—	—	—	2 ccm. Lecitinemulsion

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
12 St. 38 M.	44	3,5 – 5 mm.	35 mm.	41	
12 „ 39 „	—	—	—	—	10 ccm. Lecitinemulsion
12 „ 41 „	40	7 – 9 „	41 „	42	
1 „ 3 „	42	5,5 – 8 „	41 „	45	
1 „ 25 „	36	3 – 4 „	30 „	49	
1 „ 27 „	—	—	—	-	10 ccm „ „
1 „ 40 „	36	5 – 6,5 „	36 „	53	
1 „ 44 „	—	—	-	—	1 ccm. Muskarinlösung N 5
1 „ 45 „	20	6 – 6,5 „	30 „	54	
2 „ 1 „	—	—	—	—	1 ccm. „ „ „
2 „ 2 „	12	4 – 5 „	23 „	58	
2 „ 15 „	27	3 – 3,5 „	28 „	61	
2 „ 16 „	—	—	—	—	15 ccm. Lecitinemulsion
2 „ 33 „	—	—	—	—	
2 „ 45 „	28	5 – 6,5 „	32 „	68	
2 „ 46 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5
2 „ 52 „	—	—	—	—	
3 „ 2 „	16	6 – 6,5 „	26 „	73	
3 „ 5 „	—	—	—	—	20 ccm. Lecitinemulsion
3 „ 10 „	—	—	—	—	
3 13 „	25	11 – 14 „	40 „	78	
3 „ 19 „	—	—	—	—	10 ccm. „ „
3 „ 23 „	24	13 – 17 „	44 „	80	
3 „ 29 „	—	—	—	—	10 ccm. „ „
3 „ 40 „	—	—	—	—	5 ccm. Muskarinlösung N 5
3 „ 48 „	—	—	—	—	
3 „ 55 „	16	8 – 11 „	38 „	87	
3 „ 56 „	—	—	—	—	7,5 ccm. „ „ „
4 „ 1 „	—	—	—	—	
4 „ 9 „	20	1,5 – 2 „	30 „	92	
4 „ 12 „	—	—	—	—	20 ccm. Lecitinemulsion
4 „ 18 „	12	4 „	26 „	93	
4 „ 45 „	—	—	—	—	Sehr schwacher Puls

Bei diesem Versuche wurde bis 1,39 ccm. Muskarins auf 1 K. eingeführt, also eine ganz beträchtliche Dosis. Im allgemeinen reagierte das Herz auf die Einführung von Muskarin stark. Lecitine wurden dann angewandt, wenn das Herz durch die vorhergehende Muskarininjection genügend schwach wurde. Die wiederhohlten abwechselnden Einverleibungen von Muskarin und Lecitine bewirkten wiederhohlte beträchtliche Vergiftungszustande des Herzens und wiederhohlte starke Belebung der Herztätigkeit.

Es kann nicht mit Stillschweigen umgangen werden, dass während der recht langen Versuchsdauer, bei einer recht beträchtlichen Muskarindosis, verhältnissmässig sehr wenig Speichel abgesondert wurde — nicht mehr als 23 ccm. Bei diesem Versuche wurde ein recht grosses Quantum der Lecitinemulsion verbraucht, im ganzen 103 ccm. Natürlich muss ein so bedeutendes Quantum physiologischer Kochsalzlösung das Herz beleben. Jedoch kann man dennoch annehmen, dass die belebende Wirkung, welche die 5 % Lecitinlösung erzeugte, der Hauptsache nach den Lecitinen zuzuschreiben ist. So bewirkte nach der ersten Muskarininjection die Emulsion schon in so unbedeutendem Quantum, wie ,4 ccm., eine starke Belebung des Herzens (s. Curve 15). Auch weiter nach der zweiten Muskarininjection bewirkte die Emulsion, wieder in geringer Menge (12 ccm.) injiciert, auch eine scharfe Kräftigung der Herzcontractionen (s. Curve 42 und die folgenden). Also hat sich auch bei dieser Prüfung der Lecitine unzweifelhaft und ganz klar herausgestellt, dass den Lecitinen die scharf ausgesprägte Tendenz zukommt das Herz, welches unter dem Muskarin beeinflusst ist, zu beleben. Zum Schluss des Versuches wurde die belebende Wirkung der Lecitine schwach. Dieses kann zum Teil auch wohl dem Umstande zugeschrieben werden, dass zum Schluss eines so lange dauernden Versuches das Tier gewöhnlich ganz bedeutend abkühlt, wenn es nicht energisch gewärmt wird. Wir verfügten über keinen Apparat zum energischen Erwärmen des Versuchstieres, so dass die Temperatur desselben zum Schluss des Versuches bedeutend gesunken war, obgleich es sorgfältig zugedeckt war.

Versuch XXVI.

Hund; Gewicht 12 Kilo.
Leichter Aetherrausch.
9 Uhr 55 Min. — 10 Uhr 31 Min. Intravenös 0,045 Morphium muriaticum.
10 Uhr 13 Min. Curareinjection.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 19 M	170	1,5 - 2 "	74 mm	1	
10 " 48 "	186	2—3 "	136 "	7	
10 " 50 "	–	...	—	--	2 ccm. Muskarinlösung N 5
10 " 51 "	78	7 - 9 "	70 "	8	
10 " 54 "	135	2,5 — 3,5 "	103 "	9	
10 " 57 "	–	—	—	—	6 ccm. " " "
11 " 4 "	—	—	—	—	
11 " 15 "	—	—	-	—	
11 " 16 "	46	7 - 9 "	67 "	15	
11 " 22 "	—	—	—	—	6 ccm. " " "
11 " 44 "	—	—	—	-	
11 " 45 "	36	8 - 9 "	62 "	21	
11 " 46 "	9	12 - 13 "	51 "	22	
11 " 54 "	80	4,5—5,5 "	76 "	25	
11 " 55 "	—	—	—	—	60 ccm Lecitinemulsion
12 " 9 "	—	--	-	—	
12 " 14 "	110	1,5 2 "	87 "	28	
12 " 20 "	—	—	—	—	25 ccm " "
12 " 24 "	124	1,5—2 "	80 "	29	
12 " 27 "	—	—	—	—	25 ccm. " "
12 " 42 "	138	1,5—2 "	88 "	32	
12 " 45 "	—	—	—	—	2 ccm Muskarinlösung N 5
12 " 48 "	48	11—12 "	87 "	34	
12 " 53 "	—	—	—	—	2 ccm. " " "
12 " 55 "	42	9—10 "	79 "	37	
1 " 4 "	95	2—3 "	59 "	40	
1 " 5 "	—	—	—	—	4 ccm " " "

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
1 „ 24 M	—	—	—	—	4 ccm. Muskarinlösung N 5.
1 „ 25 „	35	11—12 mm.	66 mm.	45	
1 „ 47 „	75	3—4 „	56 „	48	
1 „ 49 „	9	5—5 5 „	20 „	49	
1 „ 54 „	8	1,5—2 „	14 „	50	
2 „ —	—	—	—	—	Herzstillstand.

Unter dem Einfluss der ersten 14 ccm. der Muskarinlösung N 5 (= 0,23 ccm. der Stammlösung auf 1 K.) entstand ein typischer Muskarinpuls: der Blutdruck sank bedeutend, der Puls wurde langsam, bisweilen sogar sehr langsam (s. Curve 22). Die Einführung von Lecitinen in Gaben von 0,25 gr auf 1 K. hob den Blutdruck, verringerte bedeutend die Bradycardie und beseitigte die durch das Muskarin bedingte grosse Pulsamplitude (s. Curve 28 und die folgenden).

Bei der folgenden Einverleibung von Muskarin trat wieder eine recht starke Reaction von Seiten des Herzens auf (s. Curve 34, 37 u. a.).

Bald trat Herzstillstand durch Paralyse ein. Schon nach Einführung der ersten 6 ccm. der Muskarinlösung war intensiver Speichelfluss, starkes Kollern im Bauch, mit Entleerung des Darmes und der Harnblase aufgetreten.

Im Allgemeinen war die durch Lecitine bedingte Belebung des Herzens nicht stark. Dem entsprach auch der Umstand, dass bei der zweiten darauf folgenden Muskarinvergiftung keine prophylaktische Wirkung der vorher eingeführten Lecitine sich bemerkbar machte.

Versuch XXVII.

Kaninchen; Gewicht 1,9 Kilo.
10 Uhr 5 Min. — 10 Uhr 22 Min. Intravenös 0,075 gr Chloral-hydrat.
10 Uhr 15 Min. Curare.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 25 M	250-300	0,25 0,5 mm.	138 mm.	2	40 ccm. Lecitinemulsion.
10 „ 27 „	—	—	—	—	
11 „ 49 „	—	—	—	—	
11 „ 50 „	250-275	0,5—1 „	143 „	9	

T		P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St.	58 M.	--	–	—	—	1 ccm. Muskarinlösung N 5.
11 „	59 „	150	2–4 mm.	141 mm.	11	
12 „	12 „	–	—	—	—	1 ccm. „ „ „
12 „	13 „	30	14–19 „	145 „	15	
12 „	34 „	142	1,5–2,5 „	128 „	21	
12 „	38 „	—	–	—	—	1 ccm. „ „ „
12 „	39 „	42	2,5–3,5 „	46 „	22	
1 „	3 „	—	—	—	--	1 ccm. „ „ „
1 „	4 „	—	—	38 „	24	Fadenförmiger Puls.
1 „	6 „	–	—	—	—	Herzstillstand.

Bei diesem Versuche handelte es sich um ein schwach schlagendes Herz, welches in geringem Maasse belebt wurde durch eine grosse Gabe von Lecitinen (1,05 gr auf 1 K.), welche vor der Muskarinvergiftung eingeführt wurde. Das Muskarin wurde in mittlerer toxischer Gabe angewandt (0,42 ccm. der Stammlösung). Nach Verlauf von 1 Stunde 5 Min. seit Beginn der Muskarineinführung trat Herzstillstand ein. In diesem Falle haben also die Lecitine keine schützende Wirkung in Bezug auf die Muskarinvergiftung des Herzens ausgeübt. In anderen Hinsichten trat jedoch die Muskarinwirkung an den Tag. Und zwar war während dieses Versuches die Speichelabsonderung unbedeutend: nicht einmal 1 ccm. wurde gesammelt. Weiter wurde keine verstärkte Peristaltik (Kollern im Bauch, Entleerungen des Darmes) beobachtet, auch keine Contractionen der Harnblase (Harnentleerung) wurde beobachtet. Die Lungen erweiterten sich gut und leicht bis zum Schluss des Versuches (Eröffnung des Brustkastens).

Somit hatten also im Versuch N 27 die Lecitine keinen Einfluss auf die Wirkung des Muskarins auf das Herz — locus resistentiae minoris; in übrigen Hinsichten dämpften sie jedoch deutlich die Wirkung des letzteren.

Versuch XXVIII.

Kaninchen ; Gewicht 2,5 Kilo.
Leichter Aetherrausch.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
9 St. 58 M.	210	2—2,5 mm.	115 mm.	1	
9 „ 59 „	—	—	—	—	Kurare
10 „ 2 „	205	0,5 – 1,5 „	109 „	2	
10 „ 3 „			—	-	5 ccm. Lecitinemulsion
10 „ 10 „	—	—	—	—	0,05 grm Chloralhydrat
10 „ 13 „	192	1,5—2 „	115 „	5	
10 „ 15 „	—	—	—	—	15 ccm. Lecitinemulsion
10 „ 30 „	—	—	—	—	
10 „ 32 „	198	1,5 – 2 „	108 „	10	
10 „ 40 „	—	—	—	–	5 ccm. „ „
11 „ — „	183	1,5 - 2 „	119 „	15	
11 „ 3 „	—	—	-	—	1 ccm. Muskarinlösung N 5
11 „ 4 „	105	12 6 „	121 „	16	
11 „ 35 „	150	2—5 „	112 „	20	
11 „ 37 „	—	–	·	—	1 ccm. „ „ „
12 „ 11 „	140	2,5 – 5 „	102 „	27	
12 „ 13 „	—	–	—	—	1 ccm. „ „ „
12 „ 21 „	35	8 - 12 „	48 „	28	
1 „ 3 „	120	3 – 8 „	99 „	33	
1 „ 5 „	—	—	–	—	1 ccm. „ „ „
1 „ 6 „	32	8—12 „	49 „	34	
1 „ 30 „	95	4—6 „	101 „	38	Speichel = 14 ccm.
1 „ 31 „	—	—	—	—	1 ccm. Muskarinlösung N 5
2 „ 2 „	85	4 - 7 „	108 „	45	
2 „ 8 „	–	—	-	–	1 ccm. „ „ „
2 „ 32 „	62	3,5 – 5 „	97 „	52	
2 „ 34 „	—	—	—	—	1 ccm. „ „ „
2 „ 45 „	45	5—6 „	73 „	56	

T		P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
2 St	40 M.	—	—	—	—	2 ccm Muskarinlösung N 5
3 „	3 „	—		—	—	
3 „	4 „	18	6–7 mm	35 mm.	60	
3 „	12 „		—	—	—	1 ccm „ „ „
3 „	20 „	28	9–10 „	36 „	64	

Bei diesem Versuche waren Lecitine vor der Muskarinvergiftung eingeführt: die gewählte Dosis kann als mittlere bezeichnet werden (0,5 gr auf 1 K.). Die Lecitine unterhielten recht kräftige Herzcontractionen.

Das Muskarin wurde in ziemlich verdünnter Lösung angewandt; das Tier erhielt ein verhältnissmässig grosses Quantum (bis 0,8 ccm. auf 1 K.). Die Reaction des Herzens auf Muskarin war eine ganz typische starke.

Muskarin wurde im Laufe von über 4 Stunden eingeführt; dennoch blieben die Herzcontractionen bis zum Schluss des Versuches sehr kräftig und regelmässig im Rhythmus. Es ist klar, dass die Lecitinemulsion, vorher eingeführt, bedeutend die Muskarinwirkung schwächte.

Während des Versuches wurde Speichel in verhältnissmässig geringer Quantität secerniert, circa 33 ccm.

In Anbetracht dessen, dass mit den Lecitinen zusammen eine (nicht bedeutende!) Menge physiologischer Kochsalzlösung, 26 ccm., eingeführt wurde, haben wir noch zwei Kontrollversuche angestellt: sie sollten dazu dienen den Einfluss der vorherigen Einführung des erwähnten Quantums von physiologischer Kochsalzlösung auf die toxische Muskarinwirkung zu klären. Das sind die Versuche 28*a* u. 28*b*. Beim Versuch N 28*a* hatten wir ein Kaninchen von 2,5 K. Körpergewicht. Es wurden dem Tier 25 ccm. Kochsalzlösung injiciert im Laufe von 37 Min. Die Herzcontractionen waren kräftig und regulär. Muskarin wurde in Lösung N 5 angewandt. Die Einführung geschah so, wie im Versuch 28. Als 0,4 ccm. auf's Kilo der Muskarinstammlösung eingeführt waren, entwickelte sich bald bedeutende Herzschwäche und stand das Herz 42 Min. nach Beginn der Muskarinvergiftung. Zum Versuch N 28*b* hatten wir ein Kaninchen von 2,9 K. Gewicht. Es wurden 30 ccm. physiologischer Kochsalzlösung im Laufe von 43 Min. injiciert. Vor der Einverleibung des Muskarins waren die Herzcontractionen normal

kräftig. Muskarin wurde als Lösung N 5 angewandt; die Einführung dauerte 1 Stunde u. 5 Min. Das Herz stand 1 Stunde 33 Min. nach Beginn der Injection der Muskarinlösung; es wurde dabei 0,3 ccm. auf 1 K. der Muskarinstammlösung eingeführt.

Aus diesen zwei Versuchen ist zu sehen, dass vorherige Einführung verhältnissmässig kleiner Mengen (entsprechend etwa einem Hundertstel Gewichtes des Tieres) physiologischer Kochsalzlösung keinen bemerkbaren schützenden Einfluss in Bezug auf Muskarin ausübt.

Somit ist anzunehmen, dass die bedeutende Abschwächung der Muskarinwirkung, die beim Versuch N 28 beobachtet wurde, fast ausschliesslich durch die Lecitine bedingt war.

Versuch XXIX.

Katze; Gewicht 3,6 Kilo.
Leichter Aetherrausch.
9 Uhr 48 Min. Intravenös 2 ccm. 5 % Chloral-hydratlösung. Auch hier wurde die Muskarinlösung N 5 angewandt.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 13 M	230	2—3 mm	206 mm	1	
10 „ 15 „	—	—	—	—	Kurare.
10 „ 22 „	215	1—1.5 „	106 „	4	
10 „ 25 „	-	—	—	—	5 ccm Lecitinemulsion.
10 „ 34 „	198	1—2 „	105 „	7	
10 „ 35 „	—	—	—	—	5 ccm „ „
10 „ 47 „	—	—	—	—	5 ccm „ „
10 „ 50 „	212	0,5—2 „	118 „	10	
10 „ 55 „	—	·	—	—	10 ccm. „ „
10 „ 56 „	—	—	—	—	Kurare.
11 „ 02 „	185	1 2 „	96 „	13	
11 „ 04 „	—	—	—	—	20 ccm „ „
11 „ 12 „	--	—	—	—	
11 „ 23 „	187	1—2 „	94 „	16	
11 „ 29 „	—	—	--	—	2 ccm Muskarinlosung N 5.
11 „ 30 „	175	1,5—2.5 „	127 „	18	
11 „ 37 „	198	1—2 „	104 „	20	
11 „ 40 „		—	—	—	2 ccm „ „

T		P	A	II	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St.	41 M.	183	1,5 - 3 mm.	137 mm.	21	
11 „	46 „	—	—	—	—	Kurare.
11 „	47 „	192	1,5—2,5 „	98 „	22	
11 „	49 „	—	—	—	-	2 ccm. Muskarinlösung N 5.
11 „	52 „	216	1 – 2 „	89 „	23	
12 „	00 „	190	1 – 2 „	126 „	25	
12 „	04 „	—	—	—	—	2 ccm „ „ „
12 „	15 „		—	—	—	2 ccm. „ „ „
12 „	16 „	155	1,5—3 „	138 „	29	
12 „	34 „	—	—	—	-	2 ccm „ „ „
12 „	35 „	160	1,5—3 „	109 „	34	
12 „	47 „	—	—	—	—	2 ccm „ „ „
1 „	02 „	162	1,5 - 2,5 „	85 „	39	
1 „	03 „	—	—	—	—	4 ccm. „ „ „
1 „	16 „	—	—	—	—	
1 „	20 „	120	2,5—4 „	94 „	43	
1 „	41 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
1 „	42 „	54	3,5 5 „	45 „	47	
1 „	44 „	—	—	—	—	Speichelabsonderung = 2,5 ccm. im ganzen.
2 „	01 „	120	3—5 „	91 „	50	
2 „	02 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5.
2 „	22 „	100	4,5 - 6 „	102 „	54	
2 „	25 „	—	—	—	—	2 ccm „ „ „
2 „	26 „	40	5—6 „	48 „	55	
2 „	42 „	—	—	—	—	2 ccm „ „ „
2 „	44 „	60	5 - 7 „	68 „	59	
3 „	05 „	96	3,5—5 „	76 „	63	Unregelmässiger Puls.
3 „	13 „	—		—	—	2 ccm Muskarinlösung N 5
3 „	18 „	70	3,5 - 4,5 „	69 „	67	
3 „	26 „	—	—	—	—	2 ccm „ „ „
3 „	36 „	60	5—7 „	76 „	72	
3 „	37 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
3 „	57 „	—	—	—	—	

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
4 St. 00 M	48	3—4 mm	58 mm.	78	
4 „ 29 „	—	—	—	—	2 ccm Muskarinlösung N 5
4 „ 39 „	52	3,5—4 „	65 „	84	
4 „ 40 „	—	—	—	—	4 ccm. „ „ „
4 „ 50 „	-	—	—	—	
4 „ 54 „	42	2,5—4 „	52 „	89	
4 „ 55 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
5 „ 04 „	38	2,5-3 „	46 „	93	
5 „ 05 „	—	—	—	—	4 ccm. „ „ „
5 „ 11 „	—	—	—	—	
5 „ 12 „	24	3,5—5 „	39 „	97	
5 „ 23 „	—	—	—	—	Fadenförmiger Puls
5 „ 26 „	—	—	—	—	Eröffnung des Thorax, — die Herzkontraktionen wohl kraftig, gute Lungenexcursionen.

Bei diesem Versuch wurde vorher ein verhältnissmässig bedeutendes Quantum Lecitine (0,63 gr auf 1 K.) eingeführt. Auch Muskarin wurde in recht grosser Quantität, bis 2,66 ccm. auf 1 K., eingeführt. Dennoch trat Herzschwäche verhältnissmässig sehr spät ein : erst sechs Stunden nach Beginn der Muskarininjectionen. Bei diesem Versuch hat also die Lecitinemulsion, welche vorher in der Gabe von 45 ccm. eingeführt wurde, unzweifelhaft eine stark ausgeprägte entgiftende Wirkung auf das Muskarin gehabt.

Da hier ein nicht unbedeutendes Quantum physiologischer Kochsalzlösung eingeführt wurde, so war es natürlich besondere Kontrollversuche zur Ergänzung anzustellen. Zu diesem Zweck dienen die Versuche 30, 31 und 32. Zur Betrachtung dieser Kontrollversuche in Gemeinschaft mit dem eben geschilderten werden wir nach Beschreibung derselben schreiten.

Vorläufig beschränken wir uns darauf, dass wir beim angegebenen Versuche auf Folgendes hinweisen. Verstärkter Speichelfluss wurde bei diesem Versuch fast nicht beobachtet ; im ganzen wurden nicht einmal 5 ccm. Speichel gesammelt. Auch andere Symptome der Muskarinvergiftung wurden nicht beobachtet : die gewöhnliche starke Schleimabsonderung in der Trachea war nicht vorhanden : verstärkte Darmperistaltik war nicht zu bemerken (kein Kollern im Bauch, keine Darmentleerungen), kein Gazeabgang aus dem Darm war

bemerkbar. Gleichfalls waren auch keine Contractionen der Harnblase vorhanden (Urinentleerung). Aus dem Protokoll des Versuches sieht man, dass der einigermassen charakteristische Muskarinpuls zu erscheinen begann erst nach Einführen von so bedeutender Quantitäten Muskarin, wie 1 ccm. auf 1 K. (s. Curve 43). Der Blutdruck begann erst verhältnissmässig spät unter der Einwirkung der Muscarininjectionen zu sinken. Nach den ersten Injectionen verhielt er sich so: 127, 137, 89, 138 u. s. w. Auf diese Weise waren die ersten Injectionen der Muskarinlösung nicht nur von Sinken des Blutdruckes nicht begleitet; im Gegenteil, im allgemeinen erhöhten sie sogar denselben etwas, im Durchschnitt.

Versuch XXX.

Katze; Gewicht 3,2 Kilo.
10 Uhr Einführung von 2 ccm. 5 % Chloral-hydratlösung.
10 Uhr 14 Min. Curare.
Muskarinlösung N 5.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 15 M	—	—	—	—	5 ccm. 0,9 % NaCl-Lösung
10 „ 16 „	250	1—1,5 mm	178 mm.	2	
10 „ 25 „	—	—	—	–	5 ccm. „ „ „
10 „ 36 „	—	—	—	—	35 ccm. „ „ „ }
11 „ 02 „	—	—	—	—	} 0,025 grm. Chloralhydrat
11 „ 23 „	180	1 – 2 „	91 „	10	
11 „ 26 „	—	—	—	—	2 ccm Muskarinlösung N 5
11 „ 27 „	154	0,5—1,5 „	43 „	11	
11 „ 29 „	180	1,5 – 3 „	75 „	12	
11 „ 36 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
11 „ 37 „	162	0,5—1 „	38 „	15	
11 „ 43 „	160	1,5—3,5 „	89 „	17	
11 „ 46 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
11 „ 47 „	150	3 4,5 „	45 „	18	
12 „ 00 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
12 „ 01 „	138	3,5 – 5,5 „	53 „	21	
12 „ 15 „	96	3,5 – 6 „	78 „	24	
12 „ 30 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
12 „ 31 „	112	2 – 3 „	38 „	27	

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
12 St 43 M.	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5.
12 » 44 »	93	2–4 mm.	41 mm.	30	
12 » 57 »	125	3—4 »	88 »	33	
12 » 59 »	—	—	—	—	2 ccm » » »
1 » 00 »	80	1,5–4 »	36 »	34	
1 » 10 »	96	3,5—5,5 »	82 »	36	
1 » 12 »	—	—	—	—	2 ccm. » » »
1 » 13 »	60	3–4 »	31 »	37	
1 » 35 »	114	2—3 »	78 »	39	
1 » 37 »	—	—	—	—	2 ccm » » »
1 » 38 »	—	—	—	—	Diastolischer Herzstillstand.
					Speichelabsonderung = 22 ccm. im ganzen.

Bei diesem Versuch trat Herzstillstand nach Einführung von 1,25 ccm. der Muskarinstammlösung auf 1 K. ein; er erfolgte 2 Stunden 12 Min. nach Beginn der Injectionen. Die Pulsfrequenz war nach den Muskarininjectionen so: 154, 162, 150, 138, 112, 93, 80, 60.

Eine mehr oder weniger starke Pulsamplitude stellte sich 17 Min. nach Beginn der Vergiftung ein, nachdem bis 0,25 ccm. auf 1 K. der Muskarinstammlösung eingeführt waren. (Siehe der Curve 17).

Der Blutdruck sank schon stark nach der ersten Einverleibung von Muskarin; der Blutdruck war nach jeder folgenden Injection niedrig.

Versuch XXXI.

Katze; Gewicht 3,2 Kilo.
Leichter Aetherrausch.
9 Uhr 44 Min. Intravenös 0,1 gr Chloral-hydrat.
9 Uhr 58 Min. Curare.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 02 M.	–	—	—	–	35 ccm. 0,9 °/₀ NaCl-Lösung Kurare
10 » 41 »	–	—	—	—	
10 » 45 »	260	1,5 mm.	144 mm.	8	
10 » 49 »	—	–	–	—	10 ccm. 0,9 °/ NaCl-Lösung

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St. 00 M	246	1 5 mm.	139 mm.	10	
11 " 06 "	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5
11 " 07 "	78	10 – 20 "	51 "	11	
11 " 17 "	—	—	—	—	2 ccm. " " "
11 " 18 "	145	2 3 "	59 "	14	
11 " 24 "	160	1,5 2 "	93 "	16	
11 " 26 "	—	—	—	—	2 ccm. " " "
11 " 41 "	—	—	—	—	2 ccm " " "
11 " 42 "	110	2 5 3 5 "	63 "	20	
11 " 49 "	135	2 5 3 "	96 "	22	
11 " 52 "	—	—	—	—	2 ccm. " " "
11 " 53 "	105	2 5 – 5 "	78 "	23	
12 " 09 "	138	2 3 "	105 "	27	
12 " 11 "	–	—	—	—	2 ccm " " "
12 " 12 "	99	3 6 "	64 "	28	
12 " 20 "	135	2—4 "	95 "	31	
12 " 24 "	—	—	—	—	2 ccm. " " "
12 " 30 "	—	—	—	—	Speichel = circa 40 ccm
12 " 40 "	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5
12 " 41 "	99	2 3 "	55 "	35	
12 " 52 "	110	3 – 4 "	81 "	38	
12 " 53 "	—	—	—	—	2 ccm. " " "
12 " 58 "	90	3—5 "	64 "	40	
12 " 59 "	—	—	—	—	Speichel = 49 ccm.
12 " 59 "	—	—	—	—	20 ccm 0,9 % NaCl-Lösung
1 " 07 "	—	—	—	—	
1 " 17 "	110	4 - 7 "	96 "	44	
1 " 18 "		—	—	–	2 ccm. Muskarinlösung N 5
1 " 19 "	85	4.5—7 "	69 "	45	
1 " 24 "	—	—	—	—	30 ccm 0,9 % NaCl-Lösung
1 " 34 "	—	—	—	—	
1 " 35 "	110	6—9 "	115 "	48	
1 " 39 "	—	—	—	—	2 ccm Muskarinlösung N 5

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
1 St. 40 M.	84	7—9 mm	74 mm.	49	
2 „ 02 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5.
2 „ 03 „	95	3,5—6 „	68 „	52	
2 „ 13 „	—	—	—	—	Speichel = 74 ccm.
2 „ 14 „	—	—	—	—	20 ccm. 0,9 % NaCl-Lösung.
2 „ 19 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5.
2 „ 36 „	—	—	—	—	15 ccm. 0,9 % NaCl-Lösung.
2 „ 49 „	162	1 4 „	119 „	57	Unregelmässiger Puls.
2 „ 50 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5
2 „ 56 „	—	—	—	—	Speichel = 88 ccm.
3 „ 03 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5.
3 „ 04 „	112	3—4,5 „	63 „	61	
3 „ 12 „	126	3 6 „	104 „	63	
3 „ 14 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
3 „ 18 „	—	—	—	—	15 ccm 0,9 % NaCl-Lösung.
3 „ 24 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5.
3 „ 27 „	—	—	—	—	Speichel = 100 ccm.
3 „ 34 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5.
3 „ 35 „	108	3,5—7 „	68 „	69	
3 „ 38 „	—	—	—	—	10 ccm. 0,9 % NaCl-Lösung.
3 „ 45 „	—	—	—	—	2 ccm Muskarinlösung N 5.
4 „ 00 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
4 „ 08 „	—	—	—	—	Speichel = 115 ccm.
4 „ 10 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5.
4 „ 11 „	102	2—4 „	58 „	75	
4 „ 30 „	—	—	—	—	Speichel = 125 ccm.
4 „ 38 „	135	2—4 „	96 „	79	
4 „ 39 „	—	—	—	—	Eröffnung des Thorax, — Herzkontraktionen sind regelmassig und kraftig

Bei diesem Versuch wurde die Muskarinstammlösung bis 2,62 cm^3 auf 1 K. eingeführt.

Während des Versuches begann die Allgemeintemperatur des

Tieres, trotz guter Bedeckung so stark zu sinken, dass es erforderlich wurde es mit heissen Compressen zu erwärmen.

Die secernierte Speichelmenge war beträchtlich, circa 125 ccm. Aus diesem Grunde wurde dem Tier in entsprechendem Maasse physiologische Kochsalzlösung zugeführt (natürlich war dieselbe angewärmt, wie auch alle übrigen Lösungen, die bei diesen Versuchen angewandt wurden).

Eine anhaltende, beträchtliche Pulsverlangsammung begann einzutreten ungefähr 36 Min. nach Beginn der Muskarinzuführung. (S. Curve 20 und folgende).

Vor der Muskarinvergiftung stellte der Blutdruck sich auf 139 mm. ein. Nach der Muskarininjection war der Blutdruck in Millimetern so: 51, 59, 63, 78, 64, 55, 64, 69, 68, 63 u. s. w. Jede Muskarineinführung war also von starkem Herabsinken des Blutdruckes begleitet; letzteres wurde schon nach der ersten Muskarininjection beobachtet.

Bis zum Schluss des Versuches waren die Herzcontractionen stark und regelmässig. Also hat die vorherige Einführung von 45 ccm. physiologischer Kochsalzlösung auf das Muskarin eine starke entgiftende Wirkung ausgeübt.

Versuch XXXII.

Katze; Gewicht 3,6 Kilo.
Leichte Aethernarkose.
9 Uhr 55 Min. Intravenös 0,01 gr Morphium muriaticum.

T		P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St.	12 M.	228	3,5–4,5 mm.	223 mm	1	
10 „	13 „	—	—	—	—	0,01 grm. Morph. muriat.
10 „	14 „	—	—	—	—	0,1 grm. Chloralhydrat.
10 „	19 „	—	—	—	—	
10 „	20 „	265	1–2 „	199 „	3	
10 „	21 „	—	—	—	—	15 ccm. 0,9 % NaCl-Lösung
10 „	43 „	—	—	—	—	
10 „	50 „	234	1–2 „	172 „	6	
10 „	51 „	—	—	—	—	30 ccm „ „ „
11 „	10 „	—	—	—	—	
11 „	19 „	230	1–2 „	150 „	6	
11 „	27 „	—	—	—	—	2 ccm Muskarinlösung N 5

T	P	A	H.	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St 28 M	168	2 3 mm	103 mm.	11	
11 „ 36 „	200	1,5 2 5 „	158 „	13	
11 „ 38 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5.
11 „ 47 „	–	–	—	—	2 ccm. „ „ „
11 „ 48 „	115	3,5 - 5 „	88 „	17	
12 „ 00 „	135	2,5—4.5 „	136 „	20	
12 „ 02 „	—	–	—	—	2 ccm. „ „ „
12 „ 21 „	110	4 5 - 6,5 „	82 „	21	
12 „ 05 „	—	—	--	—	Speichel = 14 ccm.
12 „ 13 „	—	—	–	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5.
12 „ 14 „	100	6 8 „	88 „	23	
12 „ 24 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
12 „ 32 „	—	—	—	--	2 ccm. „ „ „
12 „ 40 „	—	—	—	–	Speichel = 25 ccm.
12 „ 45 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5.
12 „ 59 „	—	—	—	–	10 ccm 0 9 °/₀ NaCl-Lösung.
1 „ 01 „	–	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5.
1 „ 06 „	125	4 – 5 „	110 „	29	
1 „ 14 „	—	—	–	—	2 ccm. „ „ „
1 „ 21 „	—	—	—	—	Speichel = 35 ccm
1 „ 37 „	75	3—5 „	119 „	34	
1 „ 39 „	—	—	–	—	
1 „ 40 „	100	6—8 „	66 „	35	
1 „ 47 „	—	—	—	–	11 ccm 0,9 °/₀ NaCl-Lösung.
2 „ 02 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5.
2 „ 03 „	85	9 – 12 „	75 „	38	
2 „ 27 „	—	—	—	–	2 ccm. „ „ „
2 „ 28 „	95	4 – 7 „	54 „	41	
2 „ 40 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
2 „ 41 „	80	6 – 8 „	68 „	43	
2 „ 43 „	—	—	—	—	Speichel = 50 ccm.
2 „ 45 „	—	—	–	—	11 ccm. 0,9 °/₀ NaCl-Lösung.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
3 St. 11 M	—	—	—	—	4 ccm. Muskarinlösung N 5
3 „ 24 „	—	—	—	—	
3 „ 26 „	65	4 - 5,5 mm.	58 mm	48	
3 „ 35 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
3 „ 40 „	42	3 - 3,5 „	52 „	50	
3 „ 45 „	—	—	—	—	4 ccm. „ „ „
3 „ 55 „	—	—	—	—	
3 „ 57 „	50	8 9 „	65 „	53	
3 „ 58 „	—	—	—	—	Speichel = 60 ccm.
	—	—	—	—	10 ccm 0,9 °/o NaCl-Lösung
4 „ 24 „	75	3 5—4,5 „	76 „	56	
4 „ 29 „	—	—	—	-	Speichel = 70 ccm.
4 „ 33 „	—	—	—	—	10 ccm. 0,9 °/o NaCl-Lösung.
4 „ 38 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 5.
4 „ 41 „	50	6 „	72 „	61	Dikrotischer Puls.
4 „ 47 „	50	8 9 „	68 „	63	
4 „ 48 „	—	—	—	—	4 ccm. Muskarinlosung N 5.
4 „ 53 „	—	—	—	—	
4 „ 54 „	52	2—3 „	57 „	66	
4 „ 55 „	—	—	—	—	Speichel = 75 ccm.
4 „ 57 „	—	—	—	—	5 ccm. 0,9 °/o NaCl-Lösung.
5 „ 03 „	—	—	—	—	2 ccm Muskarinlösung N 5
5 „ 04 „	55	3,5—4,5 „	58 „	69	
5 „ 09 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
5 „ 10 „	50	2,5 - 3,5 „	54 „	71	
5 „ 12 „	—	—	—	—	5 ccm. 0,9 °/o NaCl-Lösung.
5 „ 21 „	—	—	—	—	Speichel = 82 ccm.
5 „ 30 „	62	5,5 7 „	66 „	75	

Bei diesem Versuch wurde eine beträchtliche Menge der Muskarinlösung eingeführt (bis 2,66 ccm. auf 1 K.). Bis zum Schluss des Versuches schlug das Herz kräftig und regulär.

Der Speichelfluss war recht stark : im ganzen wurde etwa 82 ccm.

secerniert. Während des Versuches kam eine abundante Darmentleerung und Entleerung der Harnblase zur Beobachtung.

Das Tier kühlte während des Versuches so stark ab (trotz guter Bedeckung mit Handtüchern), dass es mittels heisser Compressen erwärmt werden musste.

Mehr oder weniger starke Pulsverlangsammung trat schon nach der dritten Muskarininjection ein (als die Stammlösung des Muskarins bis 0,33 ccm. auf 1 K. injiciert war), 20 Minuten nach Beginn der Muskarininjectionen (s. Curve 17).

Der Blutdruck begann auch recht bald zu sinken, nach den einander folgenden Injectionen verhielt es sich so: 103, 88, 82, 88, 110, 66, 75, 54, 68, 58, 52, 85 u. s. w. Kräftige Herzcontractionen traten schon nach Einführung von 0,33 ccm. der Muskarinstammlösung auf 1 K. ein (s. Curve 17).

Im Allgemeinen hat die vorherige Einführung von 45 ccm. physiologischer Kochsalzlösung eine starke Einwirkung auf die Muskarinvergiftung gehabt ; letztere wurde sehr abgeschwächt.

Jetzt stellen wir die Hauptergebnisse der Versuche 29, 31 und 32 zusammen.

Versuch 30 lassen wir aus ; da bei demselben das Herz von einer viel kleineren Muskaringabe zum Stillstand gebracht wurde.

	Versuch 29	Versuch 31	Versuch 32
1. Speichelsecretion (in cub. cm)	4.5 ccm	125 ccm	82 ccm.
2. Einfluss auf Darm u. Blase	nicht vorhanden	stark ausgeprägte Wirkung	
3. Einsetzen des Muskarinpulses von Beginn der Einführung des Muskarins nach	1 St. 51 M.	36 M.	21 M.
Blutdruck *a*) Vor der Einverleibung des Muskarins	94 mm.	137 mm.	150 mm.
b) Mittelwert sofort nach den ersten 5 Muskarininjectionen.	98 „	50 „	70 „

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass die Lecitinemulsion unvergleichbar intensiver die Muskarinwirkung auf das Herz und den Blutdruck, so wie auch auf die Speicheldrüsen, Darm und Harnblase, abschwächt, als entsprechende physiologische Kochsalzlösung in derselben Menge, unter identischen Bedingungen eingeführt.

Versuch XXXIII.

Kaninchen ; Gewicht 2,5 Kilo.
Leichter Aetherrausch.
11 Uhr 45 Min. Intravenös 0,05 gr Chloral-hydrat.
11 Uhr 50 Min. Curare.

Nacheinander wurden folgende drei verschiedene Mischungen injeziert :
1) Erste Mischung bestand aus 2 ccm. der Muskarinstammlösung, 30 ccm. der 5 % Lecitinemulsion und 8 ccm. physiologischer Kochsalzlösung.
2) Mischung 2 — 5 ccm. Muskarinstammlösung und 25 ccm. Lecitinemulsion.
3) Mischung 3 — 5 ccm. Muskarinstammlösung und 20 ccm. Lecitinemulsion.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen.
11 St. 53 M.	216	bis 0,5 mm.	79 mm.	4	
11 „ 55 „	—	—	—	—	10 ccm Mischung 1.
12 „ 02 „	—	—	—	—	
12 „ 03 „	220	0,5 1 „	95 „	6	
12 „ 07 „	186	0,5 1 „	64 „	7	
12 „ 08 „	—	—	-	·	0,05 grm Chloralhydrat.
12 „ 14 „	—	—	—	—	5 ccm. Mischung 1.
12 „ 15 „	156	0,5 1 5 „	45 „	9	
12 „ 25 „	—	—	—	—	5 ccm. „ „
12 „ 26 „	200	0,5—1,5 „	108 „	12	
12 „ 35 „	—	—	—	—	5 ccm. „ „
12 „ 38 „	220	1—1,5 „	123 „	14	
12 „ 46 „	—	—	—	—	5 ccm. „ „
12 „ 47 „	160	1,5—3 „	98 „	16	
12 „ 57 „	--	—		—	10 ccm. „ „
12 „ 58 „	145	1,5 4,5 „	113 „	19	
1 „ 10 „		—	—	—	1 ccm Mischung 2
1 „ 11 „	144	2—5 „	108 „	24	
1 „ 16 „	—	—	—	—	2 ccm „ „
1 „ 17 „	132	2—5 „	88 „	27	
1 „ 27 „	210	0,5 1,5 „	128 „	31	
1 „ 29 „	—	—	—	—	2 ccm „ „

T	P	A	H	N N der Kurven	Bemerkungen
1 St. 30 M.	160	5—9 mm.	82 mm.	32	
1 " 41 "	174	1—2 "	125 "	35	
1 " 42 "	—	—	—	—	2 ccm. Mischung 2
1 " 43 "	90	6—11 "	81 "	36	
2 " 00 "	132	2.5—7 "	124 "	40	Speichel = 10 ccm
2 " 03 "	—	—	—	—	2 ccm. Mischung 2
2 " 08 "	87	8—12 "	120 "	42	
2 " 18 "	110	4.5—8 "	122 "	45	
2 " 19 "	—	—	—	—	2 ccm. " "
2 " 21 "	75	10—15 "	102 "	47	
2 " 29 "	—	—	—	—	6 ccm. " "
2 " 45 "	—	—	—		
2 " 46 "	—	—	—	—	Speichel = 15 ccm.
2 " 49 "	62	8—13 "	79 "	58	Atmung — 42.
2 " 54 "	—	—	—	—	7 ccm. Mischung 2
3 " 20 "	—	—	—		
3 " 21 "	55	9—12 "	67 "	67	
3 " 24 "	63	13—16 "	90 "	68	
3 " 28 "	—	—	—	-	5 ccm. Mischung 3.
3 " 40 "	—	—	—	—	Speichel = 20 ccm
3 " 43 "	—	—	—	-	5 ccm Mischung 3.
3 " 44 "	44	8—10 "	47 "	74	Atmung — 38.
3 " 54 "	—	-	—	-	Speichel = 22 ccm
3 " 55 "	52	9—12 "	57 "	77	
3 " 56 "	—	—	—	—	5 ccm Mischung 3
4 " 00 "	—	—	—	·	Speichel = 23 ccm.
4 " 02 "	—	—	—	—	Eröffnung des Thorax. — kräftige und regelmässige Herzkontraktionen.

Bei diesem Versuche ist eine beträchtliche Muskarinmenge injeciert worden, bis 3,6 ccm. der Stammlösung auf 1 K. Dennoch vertrug das Herz das Muskarin ganz gut. Eine mehr oder weniger bedeutende Pulsverlangsammung beginnt verhältnissmässig spät, und

zwar 1 St. 47 M. nach Beginn der Anwendung der Mischung (s. Curve 36), als Muskarin schon in recht grossem Quantum eingeführt war (1,27 ccm. der Stammlösung auf 1 K.) ; der Blutdruck hielt sich gut und begann zu sinken nur zum Schluss des Versuches, als eine starke Pulsverlangsammung einsetzte. Bei diesem Modus der Muskarinvergiftung war die Einwirkung dieses Alcaloids auf die Speicheldrüsen auch recht schwach : 23 ccm. Speichel wurden secerniert.

Im Laufe des Versuches trat weder Darmentleerung noch Blasenentleerung ein; offenbar war die Muskarinwirkung auch auf diese Organe stark abgeschwächt. Lecitine wurden in der Dosis bis 1,24 gr auf 1 K. eingeführt.

Da bei diesem Versuche die Mischungen in recht grossem Quantum eingeführt wurden (79 ccm.), so erschien es erforderlich besondere Versuche anzustellen um die Frage über die Wirkung der physiologischen Kochsalzlösung bei einer solchen Versuchsanordnung mit Muskarin, wie sie in diesem Versuch angewandt war, zu klären (s. Versuche NN 34 und 35).

Versuch XXXIV.

Kaninchen ; Gewicht 1,6 Kilo.
Leichte Aethernarkose.
1 Uhr 33 Min. Curare.

Es wurden eine Muskarinlösung N 20 (Stammlösung 20-mal verdünnt) und Muskarinlösung N 6 (= 5 ccm. der Stammlösung von Muskarin + 25 ccm. 0,9 % Kochsalzlösung) verwandt.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
1 St. 40 M.	240	0.5 mm.	107 mm.	1	
1 „ 42 „	—	—	—	—	1 ccm. Muskarinlösung N 5
1 „ 42 1/2 „	96	6 – 9 „	51 „	2	
1 „ 50 „	—	—	—	—	5 ccm. „ „ N 20
1 „ 51 „	120	4 – 8 „	56 „	4	
1 „ 57 „	192	0.5 – 1 „	97 „	7	
1 „ 58 „	—	—	—	—	5 ccm. „ „ „
2 „ 05 „	—	—	—	—	5 ccm. „ „ „
2 „ 06 „	102	5,5 – 9 „	64 „	11	
2 „ 15 „	—	—	—	—	5 ccm. „ „ „

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
2 St 15 1/2 M	108	6—9 mm.	109 mm	14	
2 „ 20 „	198	0,5—1 „	109 „	15	
2 „ 23 „	—	—	—	-	5 ccm. Muskarinlosung N 20
2 „ 24 „	114	2,5—5 „	80 „	16	
2 „ 25 „	—	—	—	—	0,05 grm. Chloralhydrat
2 „ 32 „	—	—	—	—	5 ccm. Muskarinlosung N 20
2 „ 32 1/2 „	120	2-4 „	81 „	19	
2 „ 42 „	—	—	—	—	9 ccm. „ „ „
2 „ 53 „	—	-	—	—	1 ccm. Muskarinlosung N 6
3 „ 00 „	114	2—6 „	70 „	26	
3 „ 02 „	—	—	—	-	2 ccm „ „ „
3 „ 04 „	90	7-9 „	61 „	27	
3 „ 15 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
3 „ 16 „	72	6-8 „	53 „	29	
3 „ 28 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
3 „ 31 „	72	8—9 „	55 „	31	
3 „ 41 „	—	—	—	—	4 ccm Muskarinlosung N 20
3 „ 55 „	—	—	—	—	Kurare. 0,05 grm. Chloralhydrat
4 „ 04 „	200	< 0,5 „	100 „	34	
4 „ 06 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlosung N 20
4 „ 25 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
4 „ 26 „	168	1—1,5 „	105 „	39	
4 „ 32 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
4 „ 45 „	-	—	—	—	2 ccm. „ „ „
4 „ 46 „	186	0,5 „	95 „	44	
4 „ 54 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „ „
4 „ 57 „	168	0,5 1 „	104 „	47	
5 „ 05 „	—	—	—	—	Eroffnung des Thorax, Lungenexcursionen sind normal. Herzkontraktionen etwas schwach. Speichel, im ganzen = 11 ccm.

Bei diesem Versuche wurde eine bedeutende Muskarinmenge, bis 3,9 ccm. der Muskarinstammlösung auf 1 K., eingeführt. Dennoch trat Herzschwäche verhältnissmässig spät ein. Ohne Zweifel ist die

bei diesem Versuche angewandte Vergiftungsart — mit stark verdünnter Lösung — von einer mehr oder weniger starken Abschwächung der Giftwirkung begleitet. Deshalb muss angenommen werden, dass die beträchtliche Abschwächung der Giftwirkung im Versuch N. 33 auch von dem Umstande abhängt, dass auch bei diesem Versuche die Muskarinlösung stark verdünnt war. Dabei ist beim Vergleich der Versuche 33 und 34 leicht zu sehen, dass die Abschwächung des Muskarins im Versuch 33 auch davon abhing, dass in letzterem Versuche Lecitine eingeführt wurden, und zwar schwächten gerade diese der Giftwirkung sehr beträchtlich, ja hauptsächlich ab.

Zuerst wenden wir unsere Aufmerksamkeit zu der Wirkung des Muskarins auf die Pulsfrequenz in den zu vergleichenden Versuchen. Beim Versuch 34 war die ursprüngliche Pulsfrequenz 240; nach den einander folgenden Einverleibungen des Muskarins war die Frequenz wie folgt (im Laufe einer bestimmten Zeitspanne, unmittelbar nach der Muskarininjection): 96, 120, 102, 108, 114, 120, 114, 90, 72, 72; dann begann die Frequenz rasch zuzunehmen. (S. Curve 34 u. die folgenden). Beim Versuch N. 33 beobachten wir in dieser Hinsicht folgendes: ursprüngliche Pulsfrequenz war 216; nach Einführung der Lecitin-Muskarin-Mischung wurde sie wie folgt: 220, 156, 200, 220, 160, 145, 144, 132, 160, 90, dann begann die für Muskarin typische Pulsverlangsamung einzusetzen. Unzweifelhaft haben also die Lecitine die Muskarinwirkung auf den hemmenden Nervenapparat des Herzens scharf angehalten.

Die unter der Einwirkung des Muskarins eintretende grosse Pulsamplitude setzte beim Vers. 34 zugleich mit dem Beginn der Muskarininjectionen ein. — S. Curven 2, 4, 11, 14, 16, 24, 27 u. s. w. Beim Versuch 33 bildete sich diese Amplitude viel später, — S. Curven 19, 24, 32 u. s. w.

Besonders springt in's Auge der Umstand, dass im Versuch 34 die Herzcontractionen zum Schluss des Versuches, etwa 1 Stunde vor Schluss desselben, recht schwach wurden; im Versuch 33 waren dagegen die Herzcontractionen die letzten zwei und halb Stunden intensiv kräftig.

Somit kann wohl kaum daran gezweilet werden, dass die scharf ausgeprägte Abschwächung der Muskarinwirkung, die beim Versuch 33 beobachtet wurde, der Hauptsache nach abhängig war weder von der Verdünnung der Muskarinlösung, noch von der Einführung des relativ grossen Quantums der physiologischen Kochsalzlösung, sondern zuzuschreiben ist den Lecitinen, welche gemeinsam mit dem erwähnten Alkaloid eingeführt wurden.

Versuch XXXV.

Kaninchen ; Gewicht 2,7 Kilo.
9 Uhr 38 Min. Leichte Aethernarkose.
9 Uhr 54 Min. Intravenös 0,05 gr Chloral-hydrat.
10 Uhr Curareinjection.
Bei diesem Versuch wurden die Muskarinlösung N 20 und Muskarinlösung N 6 (S. Versuch XXXIV) verwandt.

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
10 St. 07 M	276	0.5—1 mm.	131 mm.	2	
10 » 08 »	—	—	—	—	5 ccm. Muskarinlösung N 20
10 » 09 »	114	6 8 »	64 »	3	
10 » 13 »	135	3—6 »	98 »	4	
10 » 15 »	—	—	—	—	5 ccm. » »
10 » 18 »	120	4-7 »	91 »	5	
10 » 22 »	-	—	—	—	Speichel — 12 ccm.
10 » 23 »	—	—	—	—	15 ccm. 0 9 °/₀ NaCl-Lösung
10 » 27 »	—	—	—	—	5 ccm. Muskarinlösung N 20
10 » 28 »	102	7,5—12 »	83 »	7	
10 » 30 »	—	—	-	—	Speichel — 21 ccm.
10 » 38 »	-	—	—	—	5 ccm. Muskarinlösung N 20
10 » 39 »	110	7,5—10 »	83 »	10	
10 » 40 »	—	—	—	—	10 ccm. 0,9 °/₀ NaCl-Lösung
10 » 48 »	—	—	—	—	5 ccm. Muskarinlösung N 20
10 » 50 »	—	—	--	—	Speichel — 35 ccm.
10 » 58 »	—	—	—	—	5 ccm Muskarinlösung N 20
10 » 59 »	92	10—12 »	85 »	13	
11 » 08 »	—	---		—	10 ccm. 0,9 °/₀ NaCl-Lösung
11 » 08 »	147	2,5—5 »	101 »	15	
11 » 10 »	—	—	—	—	10 ccm. Muskarinlösung N 20
11 » 11 »	80	13—16 »	86 »	16	
11 » 17 »	—	—	—	—	Speichel — 60 ccm.
11 » 18 »	—	—	—	—	10 ccm. 0.9 °/. NaCl-Lösung
11 » 22 »	115	5—9 »	106 »	18	
11 » 23 »	-	—	—	—	1 ccm. Muskarinlösung N 6

T	P	A	H	NN der Kurven	Bemerkungen
11 St. 24 M	78	12 · 13 mm.	83 mm.	19	
11 „ 29 „	—	—	—	—	2 ccm. Muskarinlösung N 6
11 „ 33 „	—	—	—	—	5 ccm. „ „
11 „ 43 „	—	—	—	—	4 ccm „ „
11 „ 57 „	—	-	—	—	
11 „ 58 „	64	14—17 „	79 „	28	
12 „ 05 „	—		—	—	Speichel — 81 ccm.
12 „ 15 „	90	8—9 „	95 „	30	
12 „ 16 „	—	—	—	—	6 ccm. Muskarinlösung N 6
12 „ 43 „	—	—	—	—	
12 „ 44 „	54	3,5—5 „	57 „	37	
12 „ 48 „	—	—	—	—	2 ccm. „ „
12 „ 50 „	—	—	—	—	10 ccm. 0,9 °/o NaCl-Lösung
1 „ 00 „	—	—	—	—	Speichel — 100 ccm.
1 „ 02 „	—	—	—	—	5 ccm. 0,9 °/o NaCl-Lösung
1 „ 03 „	—	—	-	—	4 ccm. Muskarinlösung N 6
1 „ 12 „	—	—	—	—	
1 „ 13 „	54	3,5—4 „	62 „	43	
1 „ 23 „	—	—	—	—	5 ccm. „ „
1 „ 38 „	—	—	—	—	
1 „ 43 „	56	2,5—8 „	69 „	48	Sehr unregelmässiger Puls
1 „ 45 „	62	2,5—12 „	73 „	50	
1 „ 46 „	—	—	—	—	5 ccm. Muskarinlösung N 6
1 „ 50 „	50	20—21 „	66 ·	52	
1 „ 59 „	—	—	—	—	10 ccm. „
2 „ 11 „	—	—	—	—	
2 „ 12 „	15	13—20 „	47 „	55	
2 „ 19 „	48	12—13 „	45 „	57	
2 „ 20 „	—	—	—	—	5 ccm. „ „
2 „ 21 „	15	15 „	41 „	58	
2 „ 30 „	48	11—12 „	41 „	60	
2 „ 32 „	—	—	—	—	5 ccm. „ „
2 „ 35 „	—	—	—	—	Speichel — 114 ccm.
2 „ 45 „	50	13—15 „	54 „	63	
2 „ 59 „	58	6,5—7,5 „	76 „	65	

Aus dem Protokoll des Versuches ist ersichtlich, dass bei der geschilderten Anwendungsmethode des Muskarins das letztere ver-

hältnissmässig leicht vom Tiere ertragen wurde ; im ganzen wurde vom Alkaloid bis 3,76 ccm. auf 1 K. eingeführt.

Die Verdünnung der Muskarinlösung hatte also zur Folge eine recht beträchtliche Abschwächung seiner Toxicität.

Während der ganzen Dauer des Versuches secernierte das Tier circa 114 ccm. Speichel. Die Wirkung des Muskarins auf den Darm und die Harnblase war recht stark ausgesprochen : eine abundante Darmentleerung und Entleerung der Harnblase fanden statt.

Was das Herz anbetrifft, so wurde von Seiten desselben sofort nach Beginn der Einführung der Muskarinlösung eine starke Reaction beobachtet. Nach jeder Injection erfolgte bedeutende Pulsverlangsamung, verbunden mit scharfer Kräftigung der Herzcontractionen. So war vor der Muskarininjection die Pulsfrequenz 276. Nach den Injectionen war sie : 114, 120, 102, 110, 92, 80, 78 u. s. w.

Schon von Anfang an waren die Injectionen mit Sinken des Blutdrucks verbunden. Der Blutdruck verhielt sich nach den Injectionen so (in Millimetern) : 64, 91, 83, 83, 85, 86, 83, 79 u. s. w.

Typischer Muskarinpuls entwickelte sich schon nach der ersten Muskarininjection.

In der Tabelle sind die Hauptergebnisse der Versuche 33, 34 und 35 zusammengestellt.

	Vers. 33	Vers 34	Vers 35
1. Secernierter Speichel	23 ccm	11 ccm.	114 ccm.
2. Wirkung auf Darm u Harnblase	nicht vorhand.	Starke Wirkung	
3. Einsetzen des Murkarinpulses (vom Beginn der Einführung des Muskarins gerechnet) nach	1 St. 3 M (minimum)	sofort	sofort
4 Blutdruck :			
a) Vor der Muskarininjection	64 mm.	107 mm	131 mm.
b) Mittelwert gleich nach den ersten fünf Muskarininjectionen	94 mm.	72 mm.	81 mm.

Die Wirkung der Lecitine ist also zweifellos vorhanden wenn es sich auch um Vergiftung mittels verdünnter Muskarinlösungen handelt. Diese Wirkung documentiert sich in der Verminderung der Secretion von Seiten der Speicheldrüsen, von Seiten des Darmes und der Harnblase; ebenso auch von Seiten des Herzens wie auch in der Beschaffenheit des Blutdruckes.

Die Hauptergebnisse der Versuche 24-29 und 33 sind auf der Tabelle 4 zusammengestellt.

TABELLE N 4.

NN. Versuches	Tier	Die Reihenfolge der Lecitin- und Muskarin-Injectionen	Wirkung der Lecitine
24	Katze 2,6 k.	Vorherige Muskarininjection 0,3 ccm auf 1 k. Die Lecitine wurden bis 1,55 auf 1 k. eingeführt	Kurz dauernde und schwache Belebung des vergifteten Herzens.
25	Katze 3.1 k.	Wiederhohlte Lecitin- und Muskarininjectionen (bis 1,39 ccm. auf 1 k.), abwechselnd. in 5 Intervallen.	Wiederhohlte kräftige Belebung des recht intensiv vergifteten Herzens. Starke Herzbelebung durch Lecitine. schon bei Gaben von 0,05 auf 1 k.
26	Hund 12 k.	Wiederhohlte (in 2 Intervallen) Injectionen von Muskarin und Lecitinen. Das erste Mal wurde injiciert bis 0,23 ccm. der Muskarin-Stammlosung auf 1 k.	Lecitingaben von 0,25 auf 1 k. beseitigten die recht starke Muskarinwirkung von der ersten Gabe; bei der zweiten Vergiftung fand die Anwendung nicht statt, da Herzstillstand eintrat.
27	Kaninchen 1.9 k.	Vorherige Lecitininjection bis 1,05 auf 1 k. Muskarininjection in der Dosis von 0,42 ccm auf 1 k.	Lecitine verhüteten nicht die Vergiftung des schwach schlagenden Herzens.
28	Kaninchen 2,5 k.	Vorherige Lecitininjection bis 0,5 auf 1 k. Muskarininjection bis 0,8 ccm auf 1 k.	Beträchtliche Abschwächung der Muskarinwirkung auf das Herz.
29	Katze 3.6 k.	Vorherige Lecitininjection bis 0,63 auf 1 k. Muskarininjection bis 2,66 ccm. der Stammlosung auf 1 k.	Bedeutende Abschwächung der Muskarinwirkung auf das Herz. grösser, als diese bei Einführung von physiologischer Kochsalzlösung beobachtet wurde (s. Controllversuche 30, 31, 32).
33	Kaninchen 2,5 k.	Gleichzeitige Lecitin- und Muskarininjection.	Bedeutende Abschwächung der Muskarinwirkung auf's Herz, grösser als das bei Injection von physiologischer Kochsalzlösung beobachtet wurde (s. Controllversuche N 34 und 35).

Somit sind mit Muskarin im ganzen 18 Versuche angestellt wurden : 4 vorhergehende Versuche, 7 Versuche mit Anwendung von Lecitinen und 7 Kontrollversuche. Aus den vorhergehenden Versuchen

ist ersichtlich, dass das Muskarinpräparat intensiv toxisch wirkte und eine für das Muskarin typische Wirkung entfaltete.

Die Versuche, bei denen Lecitine angewandt wurden, zeigen : 1) die Lecitine besitzen die Eigenschaft die Wirkung des Muskarins im Organismus zu schwächen, wenn dasselbe auch in bedeutenden Gaben eingeführt ist; die entgiftende Wirkung der Lecitine erstreckt sich auch auf das Herz : in Anwesenheit von Lecitinen reagiert das Herz auf Muskarin, im allgemeinen viel schwächer, als das in der Norm beobachtet wird.

2) Augenscheinlich sind zur Beseitigung und Abschwächung der mehr oder weniger starken Muskarinwirkung auf das Herz mehr oder weniger beträchtliche Lecitingaben erforderlich. Man muss jedoch im Auge behalten, dass schon Lecitingaben von 0.05 gr auf 1 K. Körpergewicht des Tieres eine deutliche, recht stark entgiftende Wirkung auf das Muskarin auszuüben im Stande sind.

3) So wie auch bei Intoxicationen mit anderen Giften, verüben die Lecitine bei der Muskarinvergiftung eine belebende Wirkung auf das Herz, welche Wirkung in sehr hohem Maasse von der Individualität des Herzens selber abhängig ist.

Unsere Versuche waren angestellt zum Studium der Lecitinwirkung auf ein für den Tierorganismus so wichtiges Organ, wie das Herz und zwar in Fällen, wo dieses Organ einer acuten Vergiftung eingesetzt war.

Diese Versuche haben unzweifelhaft bewiesen, dass die Lecitine die Fähigkeit besitzen im Tierorganismus das Herz zu beleben, welches mittels Aethylalcohol, Chloralhydrat, Aether, Chloroform oder Muskarin vergiftet ist. Die durch Lecitin bedingte Belebung kann sehr intensiv sein, selbst bei den recht starken Herzvergiftungen.

Um die Belebung des Herzens zu bewerkstelligen bedarf es einer verhältnissmässig grossen Lecitingabe — bis zu einigen Decigramm und noch mehr auf 1 K. des Tieres. Es muss jedoch bemerkt werden, dass die Lecitine in viel geringeren Gaben ihre belebende Wirkung entfalten können, nämlich schon in Gaben von einigen Centigrammen auf 1 K. Unsere Versuche zeigen, dass selbst grosse Lecitinmengen, — bis 1,5 und mehr grm. auf 1 K., — vom Herz gut vertragen werden können, bei Einführung der Lecitine unmittelbar in's Blut. Deshalb sind wir der Meinung, dass bei der therapeutischen Anwendung der Lecitine bei Menschen grosse Dosen gegeben werden können, besonders wenn die Einverleibung nicht in die Blutbahnen direct stattfindet, sondern subcutan oder intraperitoneal erfolgt. Interessant ist die Tatsache, dass die Wirkung der Lecitine auf das isolierte, mittels RINGER-LOCKE'scher Flüssigkeit genährte

Herz viel stärker ist, als auf das nicht isolierte Herz im Organismus, das von Blut ernährt wird.

In seiner Arbeit bemerkt Dr. KATZNELSON folgendes : « natürlich ist es nicht zulässig alle am isolierten Herzen erhaltenen Daten auf das Herz zu übertragen welches sich im Organismus befindet; eine besondere experimentelle Prüfung am nicht isolierten Herzen zum Studium der Wirkung der Lecitine auf dasselbe ist erforderlich ». (Seite 90. S. gleichfalls auch bei LIFSCHITZ die Bemerkung hierüber). Und tatsächlich stellt sich bei unserer Nachprüfung heraus, dass das isolierte Herz, welches mit RINGER-LOCKE'schen Flüssigkeit genährt wird, rasch unter dem Einfluss der Lecitine erschlafft, wenn dieselben in Concentrationen von 1 : 1000 — 5000 gegeben werden ; das von der anderen Organen nicht isolierte Herz verträgt bei normaler Bluternährung die Einführung der genannten Lipoide in solchen Quantitäten, die im Stande sind viel grössere Ansammlung von Lecitinen im Blut zu bedingen. Wahrscheinlich wird ein Teil der Lecitine, welche direct in's Blut eingeführt werden, mehr oder weniger schnell in den parenchymatösen Organen festgelegt, hauptsächlich in der Leber ; ein Teil von ihren zirkuliert jedoch mit dem Blut zusammen eine nicht allzu kurze Zeitweile herum. Wir haben auch einige Versuche angestellt um zu klären, ob die direct in die Blutbahn eingeführten Lecitine sich in mehr oder minder beträchtlichen Quantitäten im Blute ansammeln.

Zu diesen Zwecken entnahmen wir Blut bei denjenigen Tieren, welche zu unseren Versuchen dienten und grössere Lecitingaben erhalten hatten. Das frisch entnommene Blut schüttelten wir gründlich mit Alcohol und Aether durch und wiederholten eine solche Extraction 2-3 Mal. Die Extracte enthielten in der Regel nicht geringe Lipoidquantitäten.

Deshalb nehmen wir an, dass die direct in's Blut injecierten Lecitine verhältnissmässig lange (wenigstens einige Stunden) im Blute in mehr oder weniger grossen Gaben cursieren und sich weit über die Norm daselbst ansammeln können.

Was nun die Frage anbetrifft, in welcher Weise die belebende Wirkung der Lecitine auf das Herz zu Stande kommt, so sind wir der Meinung, dass dieses durch zweierlei Wirkung zu Stande kommt. Erstens, wirken die Lecitine gewissermassen entgiftend als Lipoide : als solchen kommt ihnen die Fähigkeit zu sehr verschiedene Substanzen, mit denen sie wie in vitro so auch im Organismus zusammen kommen, zu erfassen und zu binden.

Es ist natürlich anzunehmen, dass die Lecitine, welche eine recht stark ausgesprochene physiko-chemische Verwandschaft zu verschie-

denen Nervengiften besitzen, im Stande sind die Gifte dann zu binden, wenn die Letzteren noch im Blute cursieren; oder können die Lecitine zur schnelleren Ausscheidung der Gifte aus den Organen und Geweben, die sie gefasst haben, beitragen.

Zweitens stellen die Lecitine an sich Substanzen vor, die das Herz beleben, sowohl durch directe Wirkung auf dessen Muskel, wie auch durch die Wirkung auf den Nervenapparat.

Die Fähigkeit der Lecitine, bei Einführung in's Blut des Tieres, wenigstens bestimmte Gruppen von Herzgiften unschädlich zu machen zeigt, dass sie verdienen therapeutisch angewandt zu werden in solchen Fällen, wo es nötig ist die Herztätigkeit anregenden Mittel zu geben, oder das Herz vor Vergiftung mit Herzgiften zu schützen.

Wie aus unseren Versuchen ersichtlich ist, entfallten die Lecitine in solchen Fällen ihre Wirkung dann, wenn sie in nicht unbedeutenden Gaben gegeben werden.

Schon a priori ist es schwer irgend welchen greifbaren therapeutischen Effect zu erwarten von so kleinen Lecitingaben, wie Centi- oder Decigramme pro Dosi beim erwachsenen Menschen, besonders in mehr oder weniger ernsten Fällen von Intoxicationsschwäche des Herzens, acuten, subacuten oder chronischen Charakters. Wir sind der Meinung, dass Lecitinbeifügungen zu Kochsalzinfusionen, und zwar in mehr oder weniger grossen Dosen, etwa 10 oder mehr Gramm auf 1 Lit. Lösung, rationell sein kann, jedoch nicht bei allen Vergiftungsfällen.

Bekanntlich verhalten sich die Lipoide im allgemeinen, und speziell die Lecitine, zu einigen Giftsubstanzen activierend, — wenigstens ist das in vitro der Fall. So zum Beispiel zu einigen Säuren, Salzen schwerer Metalle, einigen Haemolysinen u. s. w.

Es ist natürlich schwer vorherzusagen ob die Lecitine ebenso ähnliche Substanzen im Tierorganismus activieren. So lange jedoch keine directen entsprechenden Versuche an Tieren gemacht worden sind, die eine ähnliche Activierung im Organismus ausschliessen würden, darf die entgiftende Wirkung der Lecitine nicht zu sehr verallgemeinert werden. Desto mehr enthalten wir uns einer solchen Verallgemeinerung, als unsere (LAWROW) Versuche an Fröschen uns gezeigt haben, dass bei deren Vergiftung mit einigen Substanzen, wie zum Beispiel mit gelbenem Phosphor, die Lecitine auch zur Entwickelung der Vergiftung beitragen können.

Die Anwendung der Lecitine als Substanzen zur Belebung des vergifteten Herzens kann also vorläufig empfohlen werden nur in Fällen, wo es sich um Gifte von Typus des Chloralhydrats, Chloroforms, Muskarins u. s. w. handelt.




S

G
di cor

e son
mesota

I
inattiv
modifi
tartari

A
destro
di vap
Si pu
soluzio
mento
pure c
mato c
e devo

I
levogi
mesota
acqua
cola d

Istituto di Farmacologia della R. Università di Genova
diretto dal Prof. A. Benedicenti.

Sulla diversa tossicità degli acidi stereoisomeri tartarici

DEL

Dottor MARIO CHIÒ
Aiuto e Libero Docente.

Gli acidi tartarici, in numero di quattro, hanno la stessa formula di composizione



COOH . COOH . COOH . COOH

e sono rispettivamente chiamati : destrogiro, levogiro, racemico e mesotartarico.

I due primi sono otticamente attivi, mentre i due ultimi sono inattivi e costituiti dalla mescolanza in uguali proporzioni delle due modificazioni otticamente attive : il racemico si differenzia dal mesotartarico pel fatto che può venire scisso nei suoi componenti attivi.

Allo stato solido l'acido racemico differisce dagli acidi tartarici destrogiro e levogiro, ma in soluzione ed allo stato di etere in forma di vapore si comporta come una mescolanza delle modificazioni attive. Si può infatti preparare sinteticamente mescolando uguali quantità di soluzioni equimolecolari di destrogiro e di levogiro. Dall'abbassamento del punto di congelazione delle sue soluzioni diluite, come pure dalla densità di vapore del suo etere, si deduce che esso è formato da una sola molecola, invece che da molecole di doppia grandezza e deve quindi avere la formula $C_4 H_6 O_6$.

I 4 acidi cristallizzano in forma differente : il destrogiro ed il levogiro nel sistema monoclino, il racemico nel sistema triclino, il mesotartarico in tavolette rettangolari. I due primi non assumono acqua di cristallizzazione, mentre i due ultimi assumono una molecola d'acqua.

La solubilità in acqua dei quattro acidi è la seguente:

Acido	racemico	parti 1	in parti	4,84	d'acqua a 15'
"	mesotartarico	" 1	" "	0,8	" "
"	levogiro	" 1	" "	0,73	" "
"	destrogiro	" 1	" "	0,73	" "

I due antipodi hanno le stesse proprietà fisiche, cioè hanno uguale, oltre alla solubilità (WALDEN), anche il peso specifico (WALDEN), il volume molecolare (WALDEN), il punto di fusione (WALDEN), il calore di soluzione (JAHN), il calore di neutralizzazione (BERTHELOT e JUNGFLEISCH), le costanti di affinità e di conducibilità elettrica (OSTWALD).

Il sale potassico dell'acido mesotartarico è più solubile in acqua del sale corrispondente degli altri acidi; l'acido destrogiro forma cogli alcaloidi attivi, specialmente con la cinconina, dei sali più solubili di quelli corrispondenti formati dall'acido levogiro.

Dal racemato doppio di sodio ed ammonio, a temperatura inferiore a 28°, si possono ottenere differentemente cristallizzati, e quindi separabili, i tartrati destrogiro e levogiro. Sopra a 28° cristallizza il racemato sodico.

È noto infine che alcune muffe, vegetando nell'acido racemico, lo scindono distruggendo la molecola destrogira, così che il liquido assume proprietà levogira.

*
* *

Intorno all'*azione fisiologica* degli acidi tartarici, CHABRIÉ (1) trovò che il levogiro è molto più tossico del destrogiro, e che questo è più tossico del racemico. Il rapporto di tossicità dei quattro acidi sarebbe il seguente: levogiro, destrogiro, racemico, mesotartarico = 31 : 14 : 8 : 6. Il CHABRIÉ iniettò sempre gli acidi in peritoneo, usando la cavia come animale da esperimento, e facendo l'iniezione con la velocità di cmc. 1 al m'. La soluzione consigliata dall'A, come più adatta sarebbe dell' 1 : 15 di acqua.

BRION (2) somministrò col cibo gli acidi tartarici al cane (nella proporzione di gr. 0,2-0,75 per kgr. di peso) e trovò che una certa quantità di essi passa inalterata nelle urine: dell'acido racemico passa il 25-42 %, di destrogiro il 25-29 %, di levogiro il 2,7-6,4, di mesotartarico il 2,4-6,7.

Secondo NEUBERG e SANEYOSHI (3) vi sarebbe una contraddizione nei risultati delle ricerche di BRION: se è vero che di acido destrogiro e di levogiro passano inalterati nelle urine rispettivamente il 30 % ed il 5 % in cifra tonda, poichè il racemico in soluzione non è che il miscuglio di parti uguali di destrogiro e di levogiro,

si dovrebbe con la somministrazione della soluzione di racemico ottenere all'eliminazione dell'acido destrogiro.

A tentar di risolvere la contraddizione, gli A. A. hanno su quattro diversi animali fatto una lunga serie di ricerche con acidi destrogiro, levogiro e racemico: ne risultò che le osservazioni di BRION sono rigorosamente esatte per quanto riguarda la inattività ottica del prodotto di eliminazione che si ottiene in seguito alla somministrazone di acido racemico, ma che non sono esatti i dati riguardanti l'alta combustibilità del levogiro.

Dall'esame di un gran numero di esperienze, videro di A. A. che l'eliminazione degli acidi tartarici non è in nessun modo così costante, come risulterebbe dall'esposizione di BRION. Vi sono in uno stesso animale, in periodi direttamente susseguentisi, straordinarie differenze nell'utilizzazione giornaliera della stessa forma ottica di acido, nè di ciò è possibile dare spiegazione alcuna. In ogni modo però, prendendo insieme i dati, si vede chiaramente che fra combustibilità del destrogiro e combustibilità del levogiro non corre alcuna differenza. Tal fatto poi ha la sua massima dimostrazione nelle esperienze fatte coll'acido racemico: il prodotto di eliminazione si dimostra otticamente inattivo: ciò non sarebbe possibile se non fossero stati bruciati i due componenti nella stessa misura: dunque la combustibilità dei due acidi è assolutamente uguale.

Sarebbe invero molto stupefacente, che il levogiro, molto meno comune in natura del destrogiro, fosse invece più facilmente attaccato nell'organismo, mentre da molte ricerche risulta che in presenza di due antipodi ottici diversamente frequenti in natura, l'organismo assimila più facilmente e più completamente la forma più comune.

L'acido tartarico in forma racemica è quindi da togliere dalla serie delle sostanze che sono attaccate asimmetricamente nell'organismo del cane.

*

* *

Nello studio analitico dell'azione fisiologica e tossica degli acidi debbono essere presi in esperienza entrambi gli ioni componenti la molecola. Quanto spetti all'uno od all'altro nella determinazione dei fenomeni provocati dagli acidi è ancora da stabilire con sicurezza.

SZILI (1), iniettando nelle vene acido cloridrico in quantità tale da provocare una morte acuta, trovò che lo siero di sangue immediatamente prima della morte in tutti gli animali è alcalino rispetto al lacmoide, mentre in senso chimico-fisico è acido, cioè il contenuto in OH^- è minore ed il contenuto in H^+ è maggiore di quello dell'acqua distillata. La differenza fra siero normale e siero di animali avvele-

nati è però lieve: la concentrazione media in OH^- di quello è $= 2,5 \cdot 10^{-7}$ (Szili, ib.), mentre la concentrazione media di questo è $OH^- = 0,06 \cdot 10^{-7}$.

In una successiva pubblicazione ([5]) lo stesso A. studiò la tossicità di alcuni acidi inorganici ed organici, e concluse che l'azione fisiologica di un acido non dipende soltanto dalla sua costante di dissociazione. « Er ist ersichtlich, dass die physiologische Wirkung einer Säure nicht allein von der dissoziationsgrade, d. h. von der Koncentration der freien Wasserstoffionen (Kationen) abhängig ist. Es müssen also noch andere Bedingungen die Wirkung bestimmen. Es können da die Anionen, die indissoziirten Säuremolekule und endlich die bei der Neutralisation der Säure entstandene Salze in Betracht kommen ».

Fra gli altri prese in esame l'acido tartarico (comune o destrogiro). Da cani avvelenati mortalmente prese campioni di sangue prima della morte e trovò nello siero col metodo titrimetrico una alcalinità corrispondente a 0,127 gr. equiv. per litro di alcali titolabile, e col metodo delle pile di concentrazione una concentrazione di idrossilioni $C_{OH} = 0,014 \cdot 10^{-7}$ gr. equiv. per litro.

EHRMANN ([6]), facendo ricerche sul coma sperimentale, trovò che quantità di isobutirrato sodico e di butirrato sodico che siano l'una la metà dell'altra producono la stessa azione. Eppure la costante di dissociazione dei due sali è quasi la stessa: $1,5 \cdot 10^{-5}$ e $1,45 \cdot 10^{-5}$ (Abegg).

*
* *

Io mi proposi di ricercare sistematicamente le ragioni per le quali i quattro acidi tartarici stereoisomeri svolgano diversa azione fisiologica e tossica, e più specialmente se la differente intensità della loro azione possa essere spiegata con un differente comportamento dei due ioni componenti la molecola.

1a Serie di ricerche.

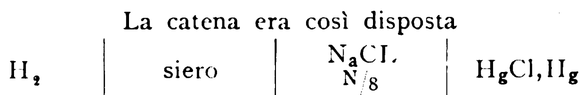
In una prima serie di ricerche determinai quali variazioni avvengano nella concentrazione in idrogenioni del sangue, *in vitro* ed *in vivo*, quando a questo sia aggiunto dell'acido.

a) *Ricerche in vitro.* — Determinazione delle variazioni di concentrazione degli idrogenioni nel siero di sangue in seguito all'aggiunta di uguali quantità dei quattro acidi ad uguali quantità di siero.

Mi valsi del metodo di compensazione POGGENDORF-OSTWALD, servendomi dell'elettrodo a gas consigliato dal MICHAELIS ([7]) e misurando la caduta di potenziale fra l'elettrodo ad idrogeno immerso

nello siero ed un elettrodo normale a calomelano preparato con una soluzione N/8 di cloruro di sodio.

La catena era così disposta



Il siero era ottenuto da sangue, di bovino, lasciato coagulare in ghiacciaia od al fresco, quando la temperatura ambiente non superava i 12°-14° ; era centrifugato per eliminare ogni traccia di elementi figurati.

Esperienze

In quattro piccoli tubetti da saggi, uguali, si pongono uguali quantità di siero (5 cmc. per ciascuno), e si aggiungono in ciascuno 3 goccie di soluzione al 5 % $\left(\frac{N}{3}\right)$, rispettivamente degli acidi racemico, levogiro, destrogiro, mesotartarico. (3 goccie corrispondono a circa gr. 0,0075 di acido cristallizzato). Si chiudono i tubetti con una lamina di gomma e si capovolgono due volte per mescolare i liquidi.

Siccome dispongo di due elettrodi a gas, così verso nei due recipienti prima i due campioni contenenti acido racemico e mesotartarico, e poi, dopo la determinazione della reazione svolta da questi, i due campioni contenenti gli acidi attivi, levogiro e destrogiro.

Ho fatto quattro serie di determinazioni, col siero di quattro diversi animali, ed in esse ho ottenuto dati assolutamente concordi.

TAVOLA I^a^.

Acido racemico		Acido mesotartarico		Acido levogiro		Acido destrogiro	
π_H	$C_H \cdot 10^{-7}$	π_H	$C_H \cdot 10^{-7}$	π_H	$C_H \cdot 10^{-7}$	π_H	$C_H \cdot 10^{-7}$
			1^a^ Serie				
0,054	2,101	0,054	2,101	0,054	2,101	0,054	2,101
			2^a^ Serie				
0,0452	2,988	0,0452	2,988	0,0452	2,988	0 452	2,988
			3ª Serie				
0,0612	1,175	0,0612	1,175	0,0612	1,175	0,0612	1,175
			4ª Serie				
0,0592	1,705	0,0592	1,705	0,0592	1,705	0,0592	1,705

La concentrazione degli idrogenioni nei quattro campioni di siero è, come si vede, identica, e ciò dimostra :

1° Che le reazioni che si compiono fra gli acidi ed i sali contenuti nello siero sono uguali *in quantità*, perchè uno dei prodotti finali della reazione è sempre in quantità uguali.

2° Che *la dissociazione elettrolitica dei quattro acidi ha nello siero di sangue gli stessi valori*, precisamente come, secondo le determinazioni di OSTWALD, si dissociano nella stessa misura in soluzione acquosa le due forme attive.

β) *Ricerche in vivo.* Il fatto che non vi siano differenze nel grado di dissociazione *in vitro*, non autorizza a ritenere che non ve ne siano *in vivo;* perciò io volli determinare la concentrazione degli H^+ ioni nel sangue di animali avvelenati. Introdussi in cavie i quattro acidi (in soluzione al 5 %) con iniezioni endoperitoneali di 1 cmc. ciascuna, a distanza di 3' l'una dall'altra.

Quando vedevo che la dispnea dell'animale era molto forte e che si avevano fenomeni convulsivi e perdita di urina e di feci, raccoglievo dalla carotide il sangue in un cilindro, lo defibrinavo rapidamente restando sempre nelle stesse condizioni, e lo versavo nel recipiente dell'elettrodo a gas.

Nella tavola che segue riporto, accanti ai valori della concentrazione degli idrogenioni, anche i valori della concentrazione degli idrossilioni, e questi sono ricavati da quelli per mezzo della formula $H^+ . OH^- = 0,61 . 10^{-14}$, in cui $0,61 . 10^{-14}$ è il valore, stabilito de LUNDEN, della costante di dissociazione dell'acqua a 18°.

TAVOLA II.

	π_H	$C_H . 10^{-7}$	$C_{OH} . 10^{-7}$
Cavia gr. 420. Normale	0,1770	0,1525	4,197
Cavia gr. 470. Iniez. in peritoneo di cc. 6 di soluz. 5 % di acido racemico.	0,1594	0,3086	2,073
Cavia gr. 305. Iniez. in peritoneo di cc. 5 di soluz. 5 % di acido mesotartarico	0,1551	0,3666	1,746
Cavia gr. 420. Iniez. in peritoneo di cc. 6 di soluz. 5 % di acido mesotartarico.	0,1651	0,2556	2,504
Cavia gr. 500. Iniez. in peritoneo di cc. 6 di soluz. 5 % di acido levogiro.	0,1611	0,2884	2,22
Cavia gr. 530 Iniez. in peritoneo di cc. 6 di soluz. 5 % di acido destrogiro.	0,1611	0,2884	2,22

Le cifre contenute in questa tavola non solo confermano i dati di SZILI, ma dimostrano che le conclusioni da me fatte per le esperienze *in vitro* valgono anche per quelle *in vivo*.

Le determinazioni dell'acidità attuale del sangue degli animali avvelenati con gli acidi tartarici non portano luce alcuna sul problema della loro differente attività tossica, perchè la concentrazione degli idrogenioni del sangue varia, in presenza degli acidi, nella stessa misura. ***La differenza della loro attività tossica non è in rapporto col grado di concentrazione degli H^+ ioni liberi nel sangue, perchè questo, sia in vitro che in vivo, presenta sempre gli stessi valori.***

La tabella che segue porta, accanto ai dati della 1ª esp. riportati nella tavola II, anche i dati ottenuti in due altre esperienze, nelle quali iniettai quantità di acido non sufficienti per provocare emissione di urine: ciò allo scopo di prendere in esame avvelenamenti di vario grado.

TAVOLA III.

Cavia gr. 480. Iniez in peritoneo di cc. 2 di soluz. 5 $^0/_0$ di acido racemico.	0,1611	0,2884	2,22
Cavia gr. 520 Iniez. in peritoneo di cc. 4 di soluz. 5 $^0/_0$ di acido racemico.	0,1611	0,2884	2,22
Cavia gr. 470. Iniez. in peritoneo di cc. 6 di soluz. 5 $^0/_0$ di acido racemico.	0,1594	0,3086	2,073

Dai dati contenuti nella tavola III si deduce che non solo non è possibile rilevare, dal grado di acidità attuale del sangue, una qualsiasi differenza di comportamento fra i quattro acidi stereoisomeri diversamente attivi, ma non si può neppure dedurne il grado dell'intossicazione provocato da diverse quantità dello stesso acido.

In altre parole: in virtù dei meccanismi regolatori dell'equilibrio delle basi e degli acidi nell'organismo, non è possibile, coll'introduzione di acido tartarico, oltrepassare un certo grado limite di acidità attuale prima che sopraggiunga la morte dell'animale. Tal grado limite pare sia raggiunto con quantità relativamente piccole di acido.

2ª Serie di ricerche.

In una seconda serie di ricerche rivolsi il mio studio al modo di comportarsi dell'anione. Nel corso delle mie precedenti esperienze avevo osservato che quando aggiungevo l'acido allo siero si produceva

sempre un intorbidamento con successivo deposito di un precipitato bianco cristallino. Questo all'esame chimico risultò essere un sale di calcio — evidentemente tartrato —. Il tartrato di calcio infatti è cristallino e pochissimo solubile in acqua.

Sabbatani, nel corso di una lunga serie di studi sull'azione biologica del calcio, stabilì che « l'azione anticoagulante di molti sali è tanto maggiore quanto minore diventa la concentrazione del *calcio-ione* in loro presenza » ([8]). Tra questi sali alcuni diminuiscono la concentrazione del Ca-ione precipitandolo, altri senza precipitarlo.

La sottrazione del Ca-ione, indispensabile per i fenomeni vitali, può avere una grande importanza, — osserva il SABBATANI —, nella determinazione dei fenomeni tossici delle sostanze decalcificanti. Parve a me che infatti non potesse essere altrimenti, e perciò mi proposi di studiare come procedesse l'azione decalcificante dei quattro acidi tartarici in rapporto alla loro azione tossica.

Nella prima metà di marzo, quando la temperatura ambiente del giorno oscillava fra 13° e 15°, presi parecchie volte all'ammazzatoio del sangue di bovino, lo lasciai coagulare al fresco e lo centrifugai fino ad avere siero limpidissimo.

Del siero limpido poi prendevo, con pipetta graduata, 5 cmc., li ponevo in un piccolo tubetto da saggi, aggiungevo 5 goccie di soluzione al 5 % $\left(\frac{N}{3}\right)$ di acido, e col cronometro stabilivo il momento in cui si venivano formando le prime traccie di intorbidamento. L'operazione era fatta successivamente per i quattro acidi.

TAVOLA IV. (1)

	Quantità di siero	Quantità di acido	Tempo di formazione del precipitato
ac. racemico	cmc 5	goccie 5 N/3	1/2' — 1'
ac. levogiro	"	"	3' — 4'
ac. destrogiro	"	"	5'
ac. mesotartarico	"	"	18

Se ad un campione di siero si aggiunge dell'acido destrogiro e poi subito dopo dell'acido levogiro si forma l'intorbidamento con la

(1) Questi dati furono ottenuti usando prodotti purissimi recentemente preparati. Possono pure essere ottenuti, coll'invecchiare dei prodotti, usando quantità di soluzione lievemente maggiori.

stessa rapidità con la quale si forma quando si aggiunge dell'acido racemico. Ed è naturale che così sia perchè l'acido racemico non è che una mescolanza delle due forme attive.

Pel fatto che precipitano il calcio dallo siero, gli acidi tartarici dovrebbero anche avere azione anticoagulante: e ciò avviene realmente.

Si prepara la carotide di un cane, si raccoglie in una provetta, contenente o acqua distillata od acido, una quantità determinata di sangue, si capovolge tre volte la provetta e si osserva quanto tempo occorra per la coagulazione del campione. (Non ricorsi a metodi più delicati per la più esatta determinazione del tempo di coagulazione, perchè le prove fatte mi parvero sufficientemente dimostrative. — Le quantità di sangue indicate sulla tavola che segue sono state stabilite come le più opportune dopo molte prove).

TAVOLA V.

Quantità di sangue	Quantità di acido o di acqua	Tempo medio necessario per coagulare	
cc. 18	ac. Rac. 5 goccie N/3	29'	α)
cc 18	ac. Lev. » »	25'	β)
cc 18	ac. Destr. » »	24'	γ)
cc. 18	ac. Mesot. » »	22'	δ)
cc. 18	acqua »	2'	

Osservazioni:

I campioni α) sono poco coagulati, hanno aspetto di una massa vischiosa che scorre ancora lentamente nel tubetto.

I campioni β) hanno l'apparenza di una massa più compatta.

I campioni γ) sono molto simili al normale.

I campioni δ) sono assolutamente simili al normale.

Il giorno successivo a quello dell'esperienza i campioni β) γ) δ) sono perfettamente coagulati, mentre i campioni α) sono coagulati solo in parte, in quanto che intorno ad un nucleo centrale compatto il resto della massa sanguigna è molto vischioso e molle, ed il tutto può scorrere nella provetta da saggi, se questa viene rovesciata.

Era naturale che io dovessi provare se i quattro acidi tartarici precipitassero pure il calcio con diversa rapidità dalla soluzione del sale di calcio di un acido molto debole: e precisamente dalla solu-

zione di carbonato di calcio in presenza di un eccesso di anidride carbonica.

A tale scopo sospesi, in provetta chiusa, del carbonato di calcio in acqua distillata satura di anidride carbonica, e dopo qualche tempo tolsi quattro campioni di 5 cc. di soluzione limpida, ed a ciascuno aggiunsi 3 goccie di acido.

TAVOLA VI.

Quantità di soluzione di $Ca\ CO_3$	Quantità di acido	Tempo necessario per precipitare
5 cc.	Rac. 5 goccie N/3	precipita subito
"	Lev " " "	» dopo 25'
"	Destr. " " "	non precipita in tutto il giorno
"	Mesot. " " "	id. id.

Il campione di controllo, di 5 cc., non mostra traccia di precipitato neppure il giorno dopo.

E così dimostrato che *i quattro acidi tartarici stereoisomeri fissano il calcio — sia nello siero che nelle soluzioni acquose di $Ca\ CO_3$, sature di CO_2 — con diversa rapidità.*

*
* *

Quando si volesse stabilire un rapporto fra l'attività decalcificante dei quattro acidi e la loro attività tossica (dai dati di CHABRIÉ), si dovrebbe concludere che la prima non è parallela con la seconda. Infatti secondo CHABRIÉ il grado di tossicità dei quattro acidi starebbe come 31 : 14 : 8 : 6, considerandoli nell'ordine seguente: levogiro, destrogiro, racemico, mesotartarico.

Ciò è tanto contrario al presupposto che la loro tossicità dipenda dalla loro proprietà di fissare il calcio, che mi venne il desiderio di ripetere le esperienze del CHABRIÉ seguendone in tutto la tecnica.

Operai su grossi topi bianchi, iniettando in peritoneo la solita soluzione $\frac{N}{3}$ in quantità di 1 cmc. ogni 5', fino alla morte dell'animale.

TAVOLA VII.

Acido iniettato	Peso del topo	Tempi delle iniezioni	Momento della morte	Dose mortale per gr di animale.
Rac.	125	1'—15'—25'—30'—35'	37'	gr. 0.002
Rac	73	1' - 15' - 25'	29'	» 0 002
Lev.	145	1'—15'—25'—30'	35'	» 0,0013
Lev	140	1'—15'—25' - 30'	33'	» 0 0014
Destr.	120	1' - 15' - 25' - 30'	35'	» 0,0016
Meso.	130	1'—15'—25' - 30'	35'	» 0 0015
Meso	132	1' - 15' - 25' - 30'	34'	» 0,0015

I dati della tavola VII confermano, entro certi limiti, le osservazioni di CHABRIÉ : sopratutto appare da essi che l'acido racemico — il più attivo nel fissare il calcio —, è invece il meno tossico.

Mi parve però in seguito che la contraddizione esistente fra azione *in vitro* ed azione *in vivo* dovesse dipendere dalla via di introduzione della sostanza nell'organismo : tutti i tessuti contengono calcio e tutti hanno per conseguenza attitudine a formare, cogli acidi tartarici, dei sali insolubili di calcio ; col formarsi del sale però la concentrazione dell'acido diminuisce, e diminuisce anche la sua tossicità. S'introduca una soluzione di acido tartarico in peritoneo : nel periodo in cui essa soggiornerà in questa cavità, durante il processo dell'assorbimento in circolo, nel tratto di circolo che compirà per giungere ai centri, l'acido verrà progressivamente neutralizzato, così che giungerà ai centri in concentrazione minore di quella iniziale. Siano ora quattro acidi diversamente attivi, e se ne introducano in peritoneo quantità uguali : quell' acido che più intensamente e rapidamente fissa il calcio sarà più intensamente e rapidamente neutralizzato, in confronto di un altro più debole, e giungerà ai centri con una concentrazione minore, cioè con minore potenzialità tossica.

Se invece le soluzioni acide fossero condotte al cervello per la via più breve, — in seguito ad iniezione endocarotidea —, essi potrebbero giungere ai centri in concentrazione pressochè simile alla iniziale ed agirebbero con tutta la loro forza, come *in vitro*.

Io mi indussi perciò a saggiare la tossicità dei quattro acidi non più per mezzo di iniezioni endoperitoneali, ma con iniezioni endocarotidee. Sperimentai sui conigli. Introdussi nel moncone periferico della carotide un'ago — cannula fissata ad una buretta, nella quale

il liquido era sottoposto ad una pressione di circa 1 atmosfera. Per mezzo di una pinzetta a vite l'uscita del liquido dalla cannula era regolata in 3 cmc. al m'. L'iniezione era interrotta quando l'animale presentava il caratteristico moto del respiro che sussegue alla dispnea, e che descriverò in altra nota. — Il cuore cessava di battere alcuni minuti dopo.

TAVOLA VIII.

Acido iniettato	Peso dell'animale	Quantità di acido iniettato	Dose tossica per gr. di animale
Rac.	1100	12 cc.	gr. 0,0055
Rac.	1070	14 "	" 0,0065
Lev.	1020	18 "	" 0,009
Destr.	980	20 "	" 0,01
Meso.	1230	28 "	" 0,0115

Risulta da quest'ultima tavola che *gli acidi tartarici, quando sono introdotti direttamente in circolo in prossimità dei centri nervosi, mostrano di possedere una tossicità parallela al grado di rapidità col quale precipitano il calcio dal siero di sangue e dalle soluzioni di carbonato di calcio.*

CONCLUSIONI.

I 4 acidi stereoisomeri, che sono diversamente tossici, modificano *in vitro* nella stessa misura la concentrazione idrogenionica dello siero di sangue di bovino: *in vivo* (cavia) provocano, rispetto al normale, una variazione pressochè uguale e molto lieve.

Essi fissano il calcio, (precipitandolo come tartrato), con diversa attività nelle soluzioni di carbonato di calcio in acqua satura di anidride carbonica, nel siero di sangue di bovino, nel sangue di cane (diminuendone variamente la coagulabilità).

Il grado della loro tossicità non è in rapporto alcuno con la lieve variazione di concentrazione degli idrogenioni che per essi si determina nel sangue circolante, ma dipende invece dall'intensità con la quale sottraggono il calcio ai tessuti dell'organismo.

CONCLUSIONS.

Les 4 acides tartriques stéreoisomères, qui sont différemment toxiques, modifient *in vitro* dans la même mesure la concentration des H. ions du sérum de sang de bœuf ; *in vivo* (cobaye) provoquent une variation presque égale et très légère.

Ils fixent le calcium avec une activité différente dans les solutions de carbonate de calcium dans l'eau saturée d'anhydride carbonique, dans le sérum de sang de bœuf, dans le sang de chien (puisqu'ils en diminuent différemment la coagulabilité).

Le dégré de leur toxicité n'est pas en rapport avec la légère variation de concentration des H' ions, qu'on détermine par eux dans le sang circulant, mais il dépend par contre de l'intensité avec laquelle ils soustraient le calcium aux tissus de l'organisme.

BIBLIOGRAFIA.

WALDEN P. — Berl. Ber. — Bd. 29, s. 1699 (1896).
JAHN. — Wied. A. N. F. B. — Bd. 43, s. 309.
BERTHÉLOT et JUNGFLEISCH. — C. R. Ac. Sc. de Paris. — T. 78, p. 712 (1874).
OSTWALD W. — Z. f. phys. Ch. — Bd. 3, s. 371 (1889).
1) CHABRIÉ. — C. R. Ac. Sc. de Paris. — 116, p. 1410 (1893).
2) BRION. — Z. f. phys. Ch. — Bd. 25, s. 283 (1898).
3) NEUBERG und SANEYOSHI. — Bioch. Zeits. — Bd. 36, s. 32 (1911).
4) SZILI. — Pfl. Arch. — Bd. 115, s. 82 (1906).
5) SZILI. — Pfl. Arch. — Bd. 130, s. 134 (1909).
6) EHRMANN. — Z. f. Klin. Medizin. — Bd. 72, H. 5-6 (1911).
7) MICHAELIS L. — Handbuch d. Bioch. Arbeitsmethoden (herausgegeben von prof. Abderhalden). — Bd. 5, s. 500 (1911).
8) SABBATANI. — Mem. Acc. Sc. di Torino. — Serie II, T. 52, p. 213 (1902).

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Greifswald.

Ueber kombinierte Narkose.
I. Mitteilung : Ueber Narkoseapparate

VON

Prof. Dr MARTIN KOCHMANN,
Assistent am Institut.

Im folgenden werden eine Reihe von Untersuchungen veröffentlicht werden, die, unter meiner Leitung entstanden, die Aufgabe haben, einen experimentellen Beitrag zu der Frage zu liefern, in welcher Weise die beiden Inhalationsanästhetica, Aether und Chloroform, sich gegenseitig beeinflussen, und wie ihre Wirkung durch andere narkotisch wirkende Agentien unterstützt und verändert wird. Dazu ist es nötig, Chloroform und Aether genau nach den Prinzipien Paul Bert's zu dosieren. In der ersten Mitteilung wird, da sich eine solche Dosierung ohne einen mehr oder weniger komplizierten Apparat nicht erreichen lässt, die Versuchsanordnung eingehend beschrieben werden, nachdem vorher die bisher angewandten Apparaturen kritisch besprochen worden sind. Dies ist um so notwendiger, als unsere Ergebnisse nicht immer mit früheren Versuchsresultaten übereinstimmen.

Paul Bert (1) war wohl der erste, der zielbewusst darauf hin-

(1) Paul Bert, a) *Sur la zone maniable des agents anesthésiques.* — Compt. rend. hebd. des séances de l'acad. de sciences. 93, 768 ; 1881.
b) *Sur l'action des mélanges d'air et de vapeurs de chloroforme et sur un nouveau procédé d'anesthésie.* — Ibid. 96, 1831, 1883.
c) *Sur la mort par l'action des mélanges d'air et de vapeurs de chloroforme.* — Compt. rend. d. l. soc. d. Biolog. 35, 241 ; 1883.
d) *Sur l'anesthésie par l'éthèr.* — Compt. rend. d. l. soc. de Biolog. 35, 522 ; 1883.
e) *L'anesthésie par la méthode des mélanges titrés de vapeurs et d'air ; son application à l'homme pour les vapeurs de chloroforme.* — Compt. rend. hebd. d. séances d. l'acad. d. sciences 98, 66 ; 1884.
f) *Réponse aux observations précédentes.* Ibid. 98, 124 ; 1884.
g) *Sur l'appareil du Dr Raphael Dubois pour les anesthésies par les mélanges titrés de chloroforme et d'air.* Ibid. 100, 1528 ; 1885.

wies, dass die Wirkung der Inhalationsanästhetica von ihrer Konzentration in der Einatmungsluft des Menschen oder Versuchstieres abhängig sei und nicht von der absoluten Menge des während der Narkose verbrauchten Anästheticums. Demgemäss stellte er sich zu seinen Tierversuchen zunächst Gemische von Luft und Chloroform — bezw. Aetherdampf her, indem er in einem geschlossenen Gefäss eine gewogene Menge des Narkoticums zur Verdampfung brachte und die Versuchstiere in diesem Gefäss das Gemisch einatmen liess. Schon vor BERT hatte SNOW (1) ähnliche Untersuchungen angestellt. Gegen eine derartige Versuchsanordnung wird man den Einwand erheben können, dass die Versuchstiere ausser durch das Narkoticum auch durch die Verarmung des Luftgemisches an Sauerstoff und allmähliche Anreicherung mit Kohlensäure beeinflusst werden. BERT allerdings macht ausdrücklich darauf aufmerksam, dass seine Tiere nie asphyktische Erscheinungen dargeboten hätten. Offenbar war das Gefäss, in das die Tiere eingesetzt wurden, gross genug, sodass diese eben genannten Veränderungen der Inspirationsluft eine Wirkung nicht hatten ausüben können. Diese kann sich übrigens nur nach der Richtung hin geltend machen, dass schon geringere Konzentrationen Narkose herbeiführten, als wenn die Tiere sauerstoffreichere und kohlensäureärmere Luft eingeatmet hätten. Ob von SNOW hinreichend grosse Gefässe verwandt wurden, damit diese Momente nicht eine Rolle spielen konnten, entzieht sich meiner Kenntnis, da ich die Originalarbeit nicht erlangen konnte. Tatsache ist es jedenfalls, dass die beiden genannten Autoren über die zur Narkose gerade ausreichenden Konzentrationen nicht miteinander übereinstimmen, wie sich aus der in der II. Mitteilung zusammengestellten Tabelle ergibt.

Später wandte BERT verschiedene Apparate an, von denen der von R. DUBOIS (2) angegebene, soweit man dies aus der Beschreibung ersehen kann, der einwandfreieste und handlichste zu sein scheint. Seine Anordnung war so getroffen, dass eine doppelt wirkende Pumpe bei jedem Kolbenhub eine bestimmte Menge Luft einsog, die durch eine mit dem Narkoticum beschickte Waschflasche strich, und dabei die darin vorhandene Menge des Narkoticums vollständig zur Verdampfung brachte. Die Beschickung der Waschflaschen geschah automatisch, indem bei jedem Kolbenhub ein kleines Eimerchen das Narkoticum aus einem Gefäss schöpfte und seinen Inhalt in die Waschflasche entleerte. Wenn man annimmt, dass die Abmessung

(1) SNOW, zitiert nach J. G. SPENCER, s. S. 4.

(2) R. DUBOIS. *Machine à anesthésier du Dr R. Dubois, construite par M. Tatin, pour la chloroformisation par la méthode de M. Paul Bert.* — Compt. rend. d. l. soc. d. Biolog. 36, 400 ; 1884.

genau genug war, so lassen sich Fehler bei dieser Anordnung nicht ausfindig machen. Die Ergebnisse können also Beweiskraft beanspruchen. Leider fehlen ganz exakte Angaben über die Tiefe der Narkose und Hinweise, auf Grund welcher objektiv beobachteten Symptome der Eintritt der Narkose konstatiert wurde. Bei der klinischen Anwendung des Apparates am Menschen allerdings wurde selbstverständlich die Operationsfähigkeit als untrügliches Zeichen für das Mass der Narkosentiefe angenommen.

Später konstruierte dann KRONECKER (1) zusammen mit seinen Schülern JASTREBOFF und RATIMOFF einen Apparat, der eine Dosierung der Narkotica ermöglichen sollte. Dieser Apparat wurde in späteren Versuchen auch von CUSHNY (2) angewandt. Die Ergebnisse, die RATIMOFF und CUSHNY zu verschiedenen Zeiten mit dieser Versuchsanordnung erzielten, sind wenig übereinstimmend, sodass man schon aus der Gegenüberstellung der gefundenen Konzentrationen auf Mängel des Apparates schliessen darf. Er beruhte auf folgendem Prinzip : Durch ein rhythmisch arbeitendes Gebläse wurde Luft in eine sich gabelnde Leitung geblasen. Beide Gabelseiten führten in der Weise zu Waschflaschen, von denen die eine mit Wasser, die andere mit Chloroform oder Aether beschickt war, dass das Zuleitungsrohr bis dicht über den Flüssigkeitsspiegel reichte. Bei den Versuchen CUSHNY'S tauchten die Zuleitungsrohre in die Flüssigkeit ein. Aus den Flaschen führten dann die Ableitungsrohre heraus, die durch ein T-Stück wieder mit einander vereinigt wurden, sodass die mit dem Narkoticum beladene sich mit reiner Luft mischte. Indem nun durch sinnreich erdachte Schlitzventile in jedem Gabelteil die Menge der durchtretenden Luft in bestimmter Weise verändert werden konnte, wurde die Konzentration des zum Tiere tretenden Luft-Narkoticumgemisches verändert. Aus dem rhythmischen An- und Abschwellen des Luftstromes und aus der Art der Verdampfung des Narkoticums ergeben sich zweifellos Fehlerquellen, die sich aber ohne Versuche mit dem Apparat selbst nicht zahlenmässig feststellen lassen.

Soviel ist jedoch sicher, dass die Luft bei langsamen Durchstreichen über oder durch das Narkoticum in den Waschflaschen mit mehr Narkoticum beladen wird als bei schnellerer Luftbewegung. Da wie hervorgehoben der Luftstrom rhythmisch in die Luftleitung einge-

---

(1) H. KRONECKER, *Wirkung des Chloroforms auf Herz und Athmungsorgane* (Versuche von Dr Ratimoff). — Arch. f. Physiologie, 576, 1884. — N. W. JASTREBOFF, *Ueber die Contraction der Vagina bei Kaninchen*. — Ibid. 115 ; 1884.

(2) A. CUSHNY, *Ueber Chloroform- und Aethernarkose*. — Zt. f. *Biologie*, 28 (10), 365 ; 1891.

blasen wird, so muss auch die Konzentration des schliesslichen Luft-Narkoticumgemisches rhythmisch zu- und abgenommen haben. Jedenfalls kann man bei dieser Versuchsanordnung nicht von einer gleichmässigen Konzentration sprechen, und darauf kommt es wohl an. Dass der Apparat nicht sicher arbeitete, geht auch aus einer Bemerkung KRONECKER's hervor, der zufolge die Tiere aus der Narkose wieder erwachten, obwohl die Konzentration des Narkoticumgemisches die gleiche geblieben war. Dies widerspricht aber allen anderen Beobachtungen. Im Gegenteil gelingt es, die einmal eingeleitete Narkose mit geringeren Mengen zu unterhalten. Es muss jedoch hervorgehoben werden, dass die genannten Autoren auch garnicht in erster Linie die minimal narkotisierende Konzentration bestimmen wollten, sondern vielmehr die bei der Narkose auftretenden Erscheinungen zu beobachten beabsichtigten. Deshalb wäre es auch unstatthaft, wenn man ihnen aus der Konstruktion des verwandten Apparates, der nicht ganz einwandsfrei arbeitete, einen Vorwurf machen wollte.

Im Jahre 1895 konstruierte dann DRESER im Verein mit seinem Schüler HENNICKE (1) einen ziemlich komplizierten, aber ingeniös erdachten Apparat. Er beruht auf demselben Prinzip, das schon DUBOIS angewandt hatte. Die Abmessung des Narkoticums ist offenbar eine genaue und die Verdampfung des Narkoticums durch Erwärmung eine vollständige. Die Versuche HENNICKE's bezogen sich auf Ratten, und nur einige wenige wurden an Hunden angestellt. Da BERT nachgewiesen hat, dass verschiedene Tierarten den Inhalationsanästheticis gegenüber verschieden widerstandsfähig sind, so lassen sich diese Versuche nicht ohne weiteres mit denen anderer Autoren vergleichen.

In anderer Weise suchte SPENCER (2) Narkoticum-Luftgemische herzustellen, er benutzte einen Gasometer, der nach Art eines Spirometers gebaut war. Als Absperrflüssigkeit diente Wasser. Wenn die Luft in das Spirometer eingesogen wurde, musste sie eine Woulff'sche Flasche passieren, in der durch Erwärmung eine vorher abgemessene Menge Aether verdampfte und sich der durchstreichenden Luft beimischte. Im Gasometer wurde die Luft mit einem Rührer gemischt, und das Tier atmete dieses Luftgemisch ein. Die Berechnung der Konzentration stimmte mit der vorgenommenen Analyse nicht überein. Es wurde durchschnittlich nur die Hälfte der berechneten Prozent-

(1) W. HENNICKE, *Vergleichende Untersuchungen über die Gefährlichkeit der gebräuchlichen Inhalationsanästhetica.* — Inaug. Diss. Bonn 1895.

(2) J. G. SPENCER, *Ueber den Grad der Aethernarkose im Verhältnis zur Menge des eingeathmeten Aetherdampfes.* — Arch. f. exp. Path. und Pharmak. 33, 407; 1894.

mengen Narkoticums gefunden und angenommen, dass die Sperrflüssigkeit das übrige absorbiert habe. Der Verf. glaubt offenbar, dass die Versuchstiere nur die Konzentration einatmeten, die die Analyse ergab. ROSENFELD (1) untersuchte kurz darauf die Chloroformnarkose in derselben Weise, wie SPENCER die mit Aether. Auch er fand bei der Analyse weniger Prozent Chloroform in der Inspirationsluft als die Berechnung ergeben hatte, und nimmt ebenso an, dass die Tiere tatsächlich nur die Konzentration einatmeten, die bei der Analyse gefunden war. Die Analyse wurde nach den Angaben ROSENFELD'S am Schluss, manchmal auch während des Versuchs gemacht. Ob nun die Versuchstiere tatsächlich nur diese geringere Konzentration einatmeten, erscheint mir aus zwei Gründen nicht sicher zu sein. Der eine Einwand, der gemacht werden kann, richtet sich gegen die Analyse. Diese wurde nämlich in der Weise vorgenommen, dass ein bestimmtes Volumen des Gasgemisches nach Art der Elementaranalyse verbrannt, und dann bei der Aetherbestimmung die gebildete Kohlensäure gewichtsanalytisch und bei der Chloroformbestimmung das entstandene Chlorid volumetrisch festgestellt wurde. Es fehlt — dies ist der erste Einwand — sowohl bei ROSENFELD wie bei SPENCER die Angabe, ob die aus dem Verbrennungsrohr austretende Luft tatsächlich kein unzerlegtes Narkoticum mehr enthielt. Ich gebe allerdings zu, dass dieser Einwand vielleicht nicht zu Recht besteht. Immerhin wäre es zweckmässiger gewesen, wenn die Angaben der Analyse auch diesen Punkt berücksichtigt hätten, um zu beweisen, dass die Unterschiede zwischen Analyse und Berechnung nicht auf diese mögliche Fehlerquelle zurückzuführen sind. Der andere Einwand dürfte m. E. schwerwiegender sein. Da die Analyse gewöhnlich am Schluss des Versuches gemacht wurde, so ist sie auch nur für diesen Zeitpunkt gültig. Im Anfang des Versuches aber musste unbedingt die berechnete, also höhere Konzentration in den Narkoticum-Luftgemischen vorhanden gewesen sein. Wann und in welcher Zeit der Verlust an dampfförmigem Narkoticum eingetreten ist, geht aus den Angaben nicht hervor. Jedenfalls muss man annehmen, dass der Verlust *allmählich* eingetreten ist. Dafür sprechen auch die Differenzen zwischen den Analysenzahlen und den berechneten Mengen in den Versuchen ROSENFELD'S, der weder prozentualiter, noch absolut die gleichen Verluste findet, was mit Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen ist, dass die Analysen zu verschiedenen Zeiten nach der Bereitung der Dampfgemische stattgefunden

(1) M. ROSENFELD, *Ueber die Chloroformnarkose bei bestimmtem Gehalt der Inspirationsluft an Chloroformdämpfen.* — Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 37, 52 ; 1896.

hatten. Jedenfalls geht aus diesen Betrachtungen die Berechtigung der Annahme hervor, dass die Tiere zunächst die berechnete Konzentration und allmählich eine immer grössere Verdünnung einatmeten, sodass durch die analysierten Konzentrationen die Narkose nur unterhalten, mit den berechneten Verdünnungen aber eingeleitet worden war. Ich glaube demnach, dass die Beweiskraft sowohl der SPENCER'schen wie ROSENFELD'schen Versuche trotz gleichzeitiger Analyse des Dampfgemisches eingeschränkt werden muss.

Diesen Versuchen schliessen sich zeitlich wohl die von KIONKA (1) und HONIGMANN (2) an. Beim Vergleich der Ergebnisse dieser Autoren, die zum Teil mit denselben Apparaten arbeiteten, fällt gleichfalls die Unstimmigkeit ihrer Resultate auf, wie die erwähnte Tabelle ergibt. Deshalb ist auch hier die Frage erlaubt, ob sich Fehlerquellen bei der verwandten Versuchsanordnung eingeschlichen haben. Zu diesem Zwecke ist es notwendig, die Narkosenapparate KIONKA's (3) ausführlicher zu besprechen.

Das tracheotomierte und gefesselte Tier atmet durch eine Gasuhr. An der Axe derselben ist ein Rad befestigt, um das eine Schnur derart gelegt ist, dass sie sich bei dem Vorrücken der Gasuhr abwickelt und ein Glasrohr senkt, das durch einen Gummischlauch mit einer graduierten, mit Wasser gefüllten Bürette verbunden ist. Bei dem durch die Atmung des Tieres bedingten Vorrücken der Gasuhr senkt sich das bewegliche Ausflussrohr der Bürette und lässt Wasser in einen Trichter fallen, der luftdicht in den einen Hals einer Woulff'schen Flasche eingesetzt ist. In einem bestimmten Verhältnis zu der durch die Gasuhr gehenden Luftmenge fliesst aus der Bürette Wasser in die Woulffsche Flasche und verdrängt ebensoviel Luft, die durch den zweiten Hals zu dem mit Chloroform gefüllten Sättigungsgefäss gelangt. Dieses besteht aus einer U-förmigen Röhre und befindet sich auf dem Wasserbade. Das Zuleitungsrohr taucht nicht in das Narkoticum ein, und das Ableitungsrohr, das aus dem Verdampfungsgefäss hinausführt, vereinigt sich dann mit der Hauptleitung, die von der Gasuhr zu dem Tiere führt. Es wird nun angenommen, dass die durch das Verdampfungsgefäss gehende Luft sich mit den Dämpfen des Narkoticums bis zur Sättigung beladet. Gegen diese Annahme ist jedoch der Einwand zu machen, dass 1). durch die sich entwickelnden Dämpfe des

---

(1) H. KIONKA, *Ueber Narkotisierungsapparate*. — Arch. f. kl. Chir. 58, 717; 1899.
(2) FR. HONIGMANN, *Ueber Mischnarkosen*. — Ibid. 58, 730, 1899.
(3) H. KIONKA, *Zur Theorie der Narkose*. — Arch. int. de Pharmacodynamie et de Therapie, 7, 475; 1900.

siedenden Narkoticums die aus der Woulffschen Flasche verdrängte Luft garnicht oder nur unvollkommen in das Sättigungsgefäss gelangen wird, und dass 2), mehr Narkoticumdampf in die Hauptleitung kommen muss, da sich eben fortwährend Dämpfe auf dem Wasserbade entwickeln, die nur den einen Ausweg nach der Hauptleitung haben. Also mit anderen Worten, es wird mehr Narkoticumdampf in die Leitung zum Tiere gelangen als Wasser aus der Burette abfliesst. In späteren Versuchen benutzte KIONKA einen Apparat, der diesen Uebelstand zweifellos in glücklicher Weise vermied. Dieser Apparat wurde später von HONIGMANN zum Teil für seine Versuche verwandt ; er ähnelte dem von GEPPERT (1) und seinen Schülern angegebenen Versuchsanordnungen. Es wird hierbei Luft mittels eines Gebläses durch eine Gasuhr getrieben oder gesogen. Um die Axe der Gasuhr ist eine Schnur gelegt, die sich bei dem Vorrücken abwickelt und einen Stab senkt, der in einen mit dem Narkoticum gefüllten Zylinder taucht. Dieser trägt an einer Stelle, kurz unterhalb des oberen Randes, einen Ueberlauf. Senkt sich nun der Stab, so gelangt über diesen Ueberlauf das Narkoticum durch einen mit trichterförmigem Mundstück versehenen kleinen Siphon, der zu gleicher Zeit als Luftabschluss dient, in die Luftleitung und wird dort verdampft. Zu diesem Zweck tritt die Luft der Gasuhr in eine U-Röhre, die in einem Wasserbade von 60° steht. Von oben her tropft das Narkoticum in diese U-Röhre hinein und seine Dämpfe mischen sich der Luft der Gasuhr bei. Bei diesem Apparat liegt eine mögliche Fehlerquelle in der Art des Hineingelangens des Narkoticums in den Hauptluftstrom. Beim Zutropfen des Narkoticums treten zweifellos Verluste auf, die von KIONKA bei der Eichung des Apparates zwar berücksichtigt sind, aber doch sicher je nach Atmosphärendruck, Temperatur der Umgebung, Luftbewegung im Zimmer verschieden sein werden. Bei der Eichung des Apparates, die dadurch bewerkstelligt wird, dass statt des U-Rohres ein graduierter Zylinder untergestellt wird, in dem die Menge des vertropften Narkoticums abgelesen wird, kann es zu neuen Verlusten kommen, die bei der Berechnung in Anschlag gebracht werden, aber in Wirklichkeit, wenn der Apparat in Tätigkeit ist, garnicht auftreten.

Beim Versuch können also tatsächlich höhere Werte des Narkoticums vorhanden sein, als die Eichung des Apparates gegeben hat. Die berechneten Werte werden demnach 1. kleiner sein als die tatsächlich vorhandenen und 2. je nach der gerade herrschenden Aus-

---

(1) J. GEPPERT, *Eine neue Narkosenmethode*. Deutsche Med. Wch. 433, 457, 476 ; 1889.

sentemperatur werden bei der Eichung grössere oder kleinere Verluste auftreten, die bei der Berechnung grössere oder kleinere Fehler geben müssen (1). Daher erklärt es sich auch, dass zwischen den Versuchsergebnissen KIONKA's und HONIGMANN's, obwohl beide mit denselben Apparaten arbeiteten, nicht unerhebliche Differenzen entstehen und die Werte auch unter einander starke Schwankungen aufweisen (s. Tabelle) (2).

GEPPERT bediente sich für seine Tierversuche einer ähnlichen Apparatur wie KIONKA: doch sind bei ihm die Fehlerquellen des zweiten KIONKA'schen Apparates vermieden und KIONKA übernahm dann, wie er auch ausdrücklich hervorhebt, die Einrichtung der GEPPERT'schen Versuchsanordnung; auch hier wird ein Stab in ein zylindrisches Gefäss gesenkt und das Narkoticum durch ein armartiges Ansatzrohr, ohne mit der Aussenluft in Berührung zu kommen, in das Verdampfungsgefäss gedrückt. Dementsprechend sind seine % Zahlen auch höher als die KIONKA's. (S. Tabelle) (3).

Die neuesten Versuche stammen aus dem Heidelberger Pharmakologischen Institut, von einem Schüler GOTTLIEB's, MADELUNG (4). Die Konstruktion seines Apparates beruht auf den Prinzipien der von SPENCER angegebenen Versuchsanordnung. Er vermeidet aber den Wasserabschluss des Narkoticum-Dampfgemisches und konstruierte sich einen harmonikaartigen Kasten, in dem er das Gemisch durch Mischung von atmosphärischer und mit Narkoticum gesättigter Luft herstellte. Die Analyse des Gemisches, beim Aether nach einer verbesserten Methode, wie sie SPENCER anwandte, beim Chloroform nach der Methode NICLOUX' ergab Werte, die mit den berechneten gut übereinstimmten. Infolgedessen sind schon aus diesem Grunde technische Fehlerquellen auszuschliessen. Aber die Ergebnisse, die auf diese Weise erzielt wurden, sind wieder andere als die früherer Untersucher, insbesondere differieren die Aetherwerte auch gegen die Angaben SPENCER's

Bei den folgenden Versuchen wurde keine der geschilderten Ver-

(1) MADELUNG's Einwand, dass Chloroform durch die Gummischläuche hindurch diffundiert, das Tier also weniger Chloroform erhält als berechnet ist, ist nach meinen Versuchen bei so schneller Bewegung des Narkoticumgemisches in den Schläuchen doch nicht zutreffend.

(2) KIONKA hat dann später noch einen dritten Apparat konstruiert, der diese eben genannte Fehlerquelle in vollkommenster Weise vermeidet. Doch wurde er für die reine Chloroform- und Aethernarkose nicht mehr verwandt.

(3) Ueber die Ergebnisse der Schüler *Geppert's* s. später.

(4) W. MADELUNG, *Ueber Mischnarkosen und kombinierte Narkose*. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 62, 409; 1910.

suchsanordnungen benutzt, da der Roth-Drägersche Apparat, der ja praktisch verwertet wird und nahezu in jeder Klinik vorhanden ist, bis zu einem gewissen Grade, allerdings mit einer sehr wesentlichen Veränderung, für die Zwecke einer genauen Dosierung dienstbar gemacht werden kann. Sein Prinzip ist folgendes. (S. Fig. 1):

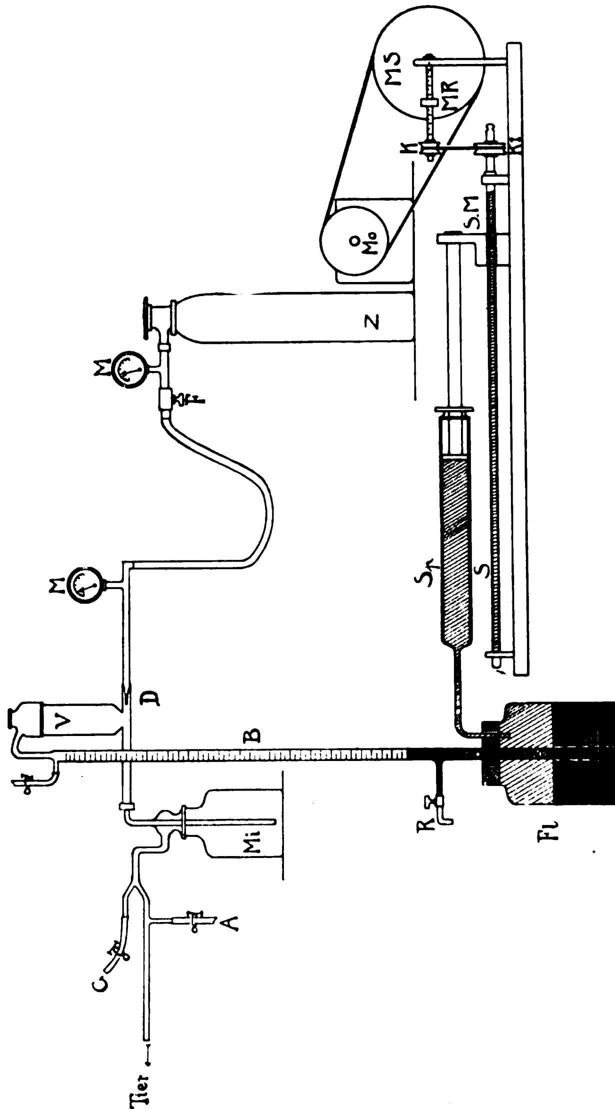


Fig. 1.

Aus einem stählernen, mit komprimierter Luft gefüllten Zylinder Z, — zu manchen Versuchen wurde auch komprimierter Sauerstoff benutzt — strömt Luft zu einem Reduzierventil, Finimeter F, das in der Tat eine so feine Einstellung gestattet, dass man bei einer bestimmten

Zeigerstellung des Manometers M drei Liter Luft ziemlich genau aus der Düse D ausströmen lassen kann. Die Menge ist aber doch nicht so exakt durch das Manometer einzustellen, als dass nicht vor jedem Versuch eine Kontrolle durch die Gasuhr G nötig gewesen wäre. Vom Finimeter gelangt die Luft zu dem eigentlichen Narkose-Apparat, indem sie durch die sehr feine Düse D durchtreten muss und infolgedessen mit grosser Geschwindigkeit ausströmt. Kurz hinter der Ausflussöffnung befindet sich eine Seitenschliessung, ein kleines zylinderförmiges Gefäss V, aus dem die Luft, wie bei einer Wasserstrahlpumpe durch das Wasser, hier durch die mit grosser Geschwindigkeit vorbeiströmende Luft angesogen wird und dadurch in diesem Seitenschlussgefäss ein negativer Druck entsteht. Dieser wird bei dem ursprünglichen Apparat dazu benutzt, einmal des flüssige Narkoticum in diesen Raum hineinzusaugen und dann das flüssige Narkoticum zu verdampfen. Die Druckverminderung, die man bei einer Durchströmungsgeschwindigkeit von 3 Litern erzeugen kann, beträgt 27 mm. Hg., was genügt, um selbst erhebliche Mengen Narkoticum restlos zu verdampfen. Da dieses Seitengefäss aus Glas ist, so kann man sich auch durch den Augenschein davon überzeugen, ob alles verdampft wird. Versuche, die die Aufgabe hatten, die Funktionsfähigkeit des Apparates zu prüfen und sein richtiges Funktionieren zu kontrollieren, ergaben, dass die Verdampfung tadellos geschah, dass aber das flüssige Narkoticum, wenigstens bei unserem Apparat, unregelmässig in den Verdampfungsraum hineintropfte und die Tropfenzahl nicht mit den am Apparat verzeichneten übereinstimmt. Infolgedessen benutzte ich den negativen Druck nur zur Verdampfung und sorgte dafür, dass das Narkoticum auf andere Weise durch einen zweiten Apparat sicher und regelmässig in das Verdampfungsgefäss hineingelangte. Dieser Apparat war folgendermassen beschaffen.

Durch einen sich gleichmässig drehenden Gleichstrommotor Mo wird ein Friktionsantrieb in Bewegung gesetzt. Dieser besteht aus einer grossen sauber gearbeiteten Messingscheibe M. S. von 10 cm Durchmesser, die durch eine Feder gegen ein kleineres Messingrad M. R. von 3 cm Durchmesser angepresst wird, und zwar derart, dass die grössere Scheibe tangential das kleinere Messingrad berührt und die von den Berührungspunkten gezogenen Radien senkrecht aufeinander stehen. Das kleine Messingrad ist auf einer Achse verschiebbar, lich, die eine Millimetereinteilung trägt. Da die Messingscheibe durch den Motor gleichmässig gedreht wird, so wird sie auch das kleinere Messingrad gleichmässig durch die gut funktionierende Friktion mitnehmen. Die Umdrehung des kleinen Rades wird um so schneller vor sich gehen, je weiter es vom Zentrum der grossen Scheibe entfernt

wird. Dies kann durch *einen* Handgriff geschehen. Mit der rechten Hand wird nämlich mittels eines Hebels die grosse Messingscheibe vom kleinen Messingrad abgehoben, indem durch die Hebelwirkung die Sprungfeder ausgeschaltet wird, und durch die linke Hand wird das Messingrad auf seiner Achse verschoben. Durch eine Schraubeneinrichtung wird es alsdann auf der Axe an einer bestimmten Stelle festgehalten. Die Axe des kleinen Messingrades M. R. trägt an ihrem freien Ende ein kleines Kerbrad K, das durch einen kleinen Riemen mit einem zweiten Kerbrad K, in Verbindung steht. Dieses ist fest mit der Axe eines Apparates verbunden, den ich Spritzenapparat nennen will. Die Axe dieses Apparates ist eine Schraube ohne Ende S, die bei ihrer Drehung eine sie umschliessende Mutter S. M. auf einem Schlitten vorwärts schiebt. Da die Schraube ohne Ende und die Mutter genau geschnitten sind, so bewegt sich die Mutter bei gleichmässiger Drehung, die wieder durch den Friktionsantrieb und den Motor gewährleistet wird, gleichmässig nach vorwärts. Dadurch wird aber der Spritzenstempel mitgenommen, der das Wasser aus der Spritze in die Flasche Fl. presst. Diese ist dreiviertel mit Quecksilber, im oberen Viertel mit Wasser gefüllt, das luftblasenfrei mit dem Wasser in der Spritze [1] in Verbindung steht. Das in die Flasche hineingepresste Wasser hebt nun das Quecksilber im Rohr, das bis auf den Boden der Flasche reicht, und nach oben mit einer graduierten Bürette in Verbindung steht, die mit dem Narkoticum gefüllt ist und und deren oberes Ende seitlich in den Verdampfungsraum V mündet. Das Heben des Quecksilbers bedingt ein tropfenweises Hineinfliessen des Narkoticums in den Verdampfungsraum. Es muss darauf hingewiesen werden, dass in Wirklichkeit der Friktionsantrieb nur die Geschwindigkeit des vorrückenden Spritzenstempels regulierte. Das Vorrücken geschah zum grössten Teil durch ein Gewicht, welches an der Schraubenmutter angriff. Die Füllung der Bürette geschieht durch das andere frei mündende und durch einen Hahn verschliessbare Trichterrohr der Bürette. An der graduierten Bürette kann das Vorrücken des Quecksilberspiegels und die Schnelligkeit bezw. die Zeit abgelesen werden, in der eine bestimmte Flüssigkeitsmenge aus der Bürette verdrängt wird. Der Narkoticumdampf gelangt nun in den Luftraum hinein und mit diesem in eine 1 Liter-Flasche, um den Stoss zu vermindern, der durch die Verdampfung des Narkoticumtropfens bedingt ist. Mit Hülfe eines einge-

[1] Eine für Chloroform und Äther wirkliche schliessende Spritze zu konstruieren, gelang nicht; deshalb musste der Umweg Wasser — Quecksilber - gewählt werden.

schalteten Rotamessers nämlich konnte einerseits der Verdampfungsstoss des fallenden Tropfens und die Milderung durch die vorgeschaltete Flasche festgestellt werden. Das Narkoticumluftgemisch strömte nun zum Tier und zwar entweder direkt in die Trachea des Kaninchens oder in eine grosse Glasglocke. An der Decke der Glocke trat dann das Gemisch ein, und an verschiedenen Stellen des Bodens wieder aus. Alle Austrittsstellen wurden durch Schläuche vereinigt und zu einem Ventil geführt, das das Eindringen von atmosphärischer Luft auch dann verhindert hätte, wenn nicht immer Luft im Uebermass dauernd abgeströmt wäre. Die Glasglocke schloss luftdicht auf der Unterlage ab, was dadurch erreicht wurde, dass der Rand der Glocke in eine mit Quecksilber gefüllten Vertiefung des Bodens einpasste. Unmittelbar vor Eintritt der Leitung in die Trachea des Tieres, bezw. die Glocke wurde ein T-Stück eingefügt, dessen freies Ende A zur Entnahme von Luft zur Analyse diente. Dann wurde für eine oder zwei Minuten der Strom zum Tiere durch eine Klemme unterbrochen, und dafür durch das zur Entnahme bestimmte Analysengefäss geleitet.

Die Analyse wurde nach einer Methode vorgenommen, die von STRECKER und *mir* angegeben wurde (1). Das Prinzip, auf dem die Methode beruht, ist das der technischen Gasanalyse, wie sie von HEMPEL ausgebildet wurde. In ähnlicher Weise, nämlich durch die Volumensverminderung infolge der Absorption des Narkoticumdampfes, waren schon früher Aether und Chloroformdämpfe bestimmt worden. Ein Schüler KUNKEL's (2) HORWITZ, liess den Aetherdampf durch Schwefelsäure absorbieren. Die Werte erschienen dem Verfasser für seine Zwecke hinreichend genau zu sein, wenn auch die Fehlerbreite bis 3 % betrug. Mit Recht macht HORWITZ auf die verschiedenen von ihm nicht berücksichtigten Faktoren aufmerksam, die seine Fehler bedingen konnten und von denen die wechselnde Wasserdampftension, Temperaturschwankungen und Veränderungen des Barometerstandes die hauptsächlichsten zu sein scheinen.

Schon 1893/94 hatte DRESER (3) das HEMPEL'sche Verfahren der Gasanalyse für den gleichen Zweck benutzt. Er schildert die von

---

(1) M. KOCHMANN u. W. STRECKER, *Gasvolumetrische Bestimmung der Aether- und Chloroformdämpfe in atmosphärischer Luft*. Bioch. Ztschr. 43, 412; 1912.

(2) L. HORWITZ, *Ueber eine neue Methode zur Bestimmung des Aetherdampfes in der Luft*. Inaug. Diss. Würzburg 1900.

(3) H. DRESER, *Ueber die Zusammensetzung des bei der Aethernarkose geatmeten Luftgemenges*. — Beitr. z. klin. Chir. 10, 412; 1893. *Untersuchungen über die Wanscher'sche Narkotisierungsmaske*. — Ibid. 12, 353; 1894.

ihm angewandte Methodik in der zweiten Arbeit folgendermassen : « Ich nahm die Absorption der Dämpfe des Aethers... in der mit absolutem Alkohol beschickten Aethylenpipette HEMPEL's vor, mit der Vorsicht, den Alkohol ebensowenig wie die Schwefelsäure an die Gummiverbindungen der Verbindungskapillaren gelangen zu lassen. Dass der Alkohol das zu analysierende Gas durch seine Tension etwas ausdehnt, erkennt man leicht, wenn man zur Probe 100 ccm reine Luft in die Alkoholpipette übertreibt ; bei dem Zurücksaugen findet man regelmässig etwas über 100 ccm (100.4 vielleicht), man verschliesst das Messrohr und befeuchtet durch Neigen die Wände desselben mit dem Sperrwasser (als solches dient, besonders bei Aether), konzentrierte Na Cl-Lösung. Die geringe in dem Gase vorhandene Menge Alkoholdampf wird vom Wasser völlig absorbiert und nach dem Ablaufen kann man wieder die ursprüngliche Zahl, 100 ccm, ablesen. Dass die Bestimmung der Aetherdämpfe unter Alkohol in ausreichender Genauigkeit geschieht, zeigen folgende methodische Versuche, bei welchen eine genau abgemessene Luftmenge, 50 ccm mit äthergesättigtem Wasser... geschüttelt wurde ; das dabei von der Luft aufgenommene Quantum Aetherdämpfe wurde nach dem Zurücksaugen in HEMPELS Messrohr gemessen, dann wurde mehrmals die ätherdampfhaltige Luft in die Alkoholpipette übergeführt und diese geschüttelt, bis nach dem Zurücksaugen sich kein Abnehmen des Volumens mehr zeigte ; die Beseitigung der Alkoholdämpfe geschah durch Benetzen der Innenwand des Messrohres mit dem Sperrwasser ».

Gegen diese Methode lässt sich theoretisch und praktisch kaum ein Einwand erheben, besonders da Veränderungen der Aussentemperatur vermieden werden. Ob aber dieselbe Methode schon in der ersten Arbeit verwandt wurde, erscheint nach der Beschreibung mindestens fraglich. Das Verfahren wird dort in folgender Weise geschildert : « Die Entnahme des Gases aus der Maske geschah durch Einsaugen in das Gasmessrohr mittels einer gegliederten, vorerst mit Wasser gefüllten Gasrohrleitung, welche... Zum Absaugen der zur Analyse erforderlichen 100 ccm Gas wurde ca. 1 Minute verwandt. Die Absorption der Dämpfe des Anästheticums geschah in der mit Alkohol gefüllten « Aethylenpipette » HEMPELS und wurde das Gas so oft hin und her geführt, bis sein Volumen konstant blieb und nach dem Ablaufen des Sperrwassers die Messung vorgenommen ».

Nach der Beschreibung wurde hier Wasser und nicht Kochsalzlösung als Sperrflüssigkeit benutzt. Das ist aber ein fundamentaler Unterschied, denn Wasser absorbiert den Aetherdampf, gesättigte Kochsalzlösung so gut wie garnicht, wie folgende Versuche zeigen,

die ich zu diesem Zwecke angestellt habe. In einer gewöhnlichen HEMPEL'schen Messbürette werden 50 ccm Luft abgemessen, indem bald Quecksilber, bald Wasser, bald gesättigte Kochsalzlösung als Sperrflüssigkeit diente. Diese 50 ccm wurden dann in eine Absorptionspipette übergeführt, die mit ätherhaltigem Wasser gefüllt war und geschüttelt, sodass Aetherdämpfe in die Luft übergingen. Die Volumenzunahme zeigte die Anzahl der ccm Aetherdampf an, die sich bei der Ablesung im Luftätherdampfgemisch vorfanden. Das Schütteln in der Absorptionspipette geschah, bis einigermassen konstante Werte bei der Ablesung gefunden wurden.

Sperrflüssigkeit.	Quecksilber	Des'. Wasser.	Quecksilber	Gesättigte Kochsalzlösung.
Nach d I. Schütteln	62,8	59,4	62,2	62 4
» » II. »	64,8	60,0	64,8	65,0
» » III. »	65,4	61,8	65 4	65 2
» » IV. »	65,6	61,6	65,8	65,6

Die Versuche, die in der bezeichneten Reihenfolge vorgenommen wurden, ergaben also geringere Werte bei Verwendung von destilliertem Wasser, höhere und übereinstimmende Werte bei Verwendung von Quecksilber und konzentrierter Kochsalzlösung als Sperrflüssigkeit. Die Unterschiede betragen 65,6 — 61,6 = 4,0 ccm Aetherdampf auf 50 ccm Luft ; 100 ccm dieses Dampfgemisches würden dann einen Unterschied von 6,5 % aufweisen, der durch die Absorption des Aethers durch das Wasser bedingt ist. Wenn DRESER also wirklich, wie er selbst angibt, Wasser verwandt hat, so sind seine Werte zweifellos zu niedrig, und 3,6 % Aether würden in Wirklichkeit weder zur Einleitung, noch Fortführung der Aethernarkose beim Menschen genügend sein. Jedenfalls bedürfen die DRESER'schen Angaben aus diesem Grunde der Nachprüfung.

Später nahm WITTE [1] auf Anregung DRESER's Chloroformbestimmungen in der gleichen Weise mit Hülfe der HEMPEL'schen Bürette vor. Aber nunmehr wurde Quecksilber als Sperrflüssigkeit und Paraffinum liquidum als Absorbens verwandt. Nicht ohne Grund scheinen diese Aenderungen getroffen worden zu sein ; denn die Fehler, die zum mindestens bei der ersten Methode DRESER's vorhanden waren, sind bei dem neuen Verfahren vermieden. Es geht

---

(1) FR. WITTE, *Vergleichende Versuche über den Einfluss des Chloroforms und Aethers auf den Blutkreislauf bei Anwendung dosierter Gemische.* — Inaug. Diss. Göttingen 1898.

daraus auch hervor, dass DRESER die frühere Methode gerade in diesem Punkte für verbesserungsbedürftig hielt.

Wiederum mit Hülfe der HEMPEL'schen Bürette analysiert SCHWINNING (1), ein Schüler GEPPERT's die Aetherdämpfe in einem Aether-Luftgemisch. Er benutzt als Sperrflüssigkeit Wasser, zur Füllung der Absorptionspipette ein Gemisch von Alkohol und Wasser. Gegen die Verwendung des Wassers müssen trotz einer gegenteiligen Bemerkung SCHWINNING's dieselben, z. T. experimentell belegten Gründe ins Feld geführt werden wie bei der ersten Versuchsanordnung DRESER's. Weiterhin vermisse ich die Angabe, dass der Alkoholdampf, der doch zweifellos nach der Absorption in dem Gasgemisch vorhanden ist, weggeschafft wurde. Jedenfalls liesse sich, falls nicht besonders das Augenmerk darauf gerichtet wurde, die Tatsache ungezwungen erklären, dass bei sämtlichen Probeanalysen rund 1 % Aether zu wenig gegenüber der Berechnung gefunden wurde. Die folgenden Zahlen zeigen die Ergebnisse einiger Versuche, die diese Fehlerquellen feststellen sollten. 50 ccm Luft werden einmal über Quecksilber, das andere Mal über Wasser als Sperrflüssigkeit abgemessen und dann in die mit 40 % Alkohol gefüllte Absorptionspipette gedrückt. Nach dem Schütteln in dieser Pipette tritt eine Volumenzunahme ein, die in der Tabelle verzeichnet ist.

Sperrflüssigkeit.	Quecksilber.	Wasser
Nach dem I. Schütteln	51,0	50,2
» » II. »	51,6	50,4
» » III. »	51,6	50,4

Auf 100 ccm Luft würde dies selbst bei Wasserabschluss, das einen grossen Teil der Alkoholdämpfe absorbiert, 0,8 ccm ausmachen. Da offenbar die Unterschiede der Wasserdampftension vor der Analyse und nach Beendigung nicht berücksichtigt sind, so ist die Zahl und Grösse der möglichen Fehlerquellen nicht unbedeutend. Diese Einwände berühren jedoch nicht das Endergebnis SCHWINNING's und die Folgerungen, die aus den Versuchen gezogen werden, da er mit einem ziemlich konstanten Fehler arbeitete, der in Rechnung gesetzt werden kann.

Man wird es nach diesen Auseinandersetzungen aber verstehen,

(1) G. SCHWINNING, *Ueber die Sättigung des Tierkörpers mit Aether während der Narkose*. — Inaug. Diss. Giessen 1904.

dass auch bei der im folgenden beschriebenen Methodik die strikte Innehaltung der geschilderten Technik gefordert werden muss. Wir gebrauchten nicht die HEMPEL'sche Bürette, sondern die von BUNTE angegebene. Darin wurden 100 ccm Narkoticum-Luftgemisch genau abgemessen, durch 96 % Alkohol das Narkoticum absorbiert und die Alkoholdämpfe durch Wasser entfernt.

Im einzelnen wurde die Analyse folgendermassen vorgenommen (s. Fig. 2). Bei geöffneten Hähnen a und b wurde die Buntebürette an die freie Oeffnung A des T-Stückes angeschaltet und der Luftstrom durch die Bürette geleitet. Dann wurden, wenn die Durchströmung genügend erschien, die Hähne geschlossen, das untere Ansatzrohr mit Quecksilber gefüllt und mit einem Quecksilbergefäss mittels Kautschukschlauches verbunden, der luftblasenfrei mit Quecksilber gefüllt war. Nach Ligierung des Schlauches wurde der untere Hahn geöffnet, und durch Heben des Quecksilbergefässes Quecksilber in das Innere der Buntebürette eingeführt und zwar nach den Vorschriften bis zur Marke O. Der Ueberdruck wurde abgelassen, wobei aber immer mit Hülfe des Quecksilbergefässes, das als Niveaurohr dient, wirklich konstatiert wurde, dass kein Ueberdruck mehr vorhanden ist. Jetzt waren genau 100 ccm Luft-Narkoticumgemisch abgemessen. Durch Senken des Quecksilbergefässes wird das Quecksilber bis auf einen geringen Teil aus der Buntebürette entfernt, und an seine Stelle wird durch das Ansatzgefäss f 96 % Alkohol in das Innere eingebracht. Durch weiteres Senken wird der Rest des Quecksilbers entfernt und der untere Hahn geschlossen. Nun wird der Schlauch des Quecksilbergefässes abgenommen und eine mit Hülfe der Wasserstrahlpumpe ausgesaugte Flasche dafür angesetzt. Jetzt wird der Inhalt der Buntebürette tüchtig umgeschüttelt. Der mit dem absorbierten Narkoticum beladene Alkohol wird wieder abgesaugt, doch hat man damit so lange zu warten, bis die Luftblasen, die sich durch das Umschütteln im Alkohol vorfinden, wieder verschwunden sind. Dies wird mindestens zweimal wiederholt. Eine Absorption von Luft erfolgt dabei nicht, sondern nur das Narkoticum wird im Alkohol gelöst Die Alkoholdämpfe werden auf dieselbe Weise durch destilliertes Wasser fortgenommen, mit Hülfe eines Niveaurohrs der normale Atmosphärendruck wiederhergestellt, und der Volumensverlust in der Bürette festgestellt. Dieser ist aber nicht dem Volumen des Narkoticums gleichzusetzen. Da die Pressluft des Zylinders trocken ist, die Ablesung aber über Wasser nach Durchschütteln mit Wasser

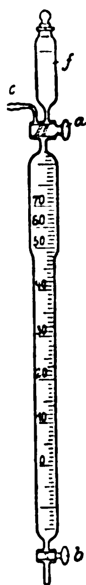


FIG. 2.

vorgenommen wird, so muss die Tension des Wasserdampfes in Rechnung gezogen werden und die Anzahl der ccm Wasserdampfes bei dem herrschenden Druck und der gerade vorhandenen Temperatur zu dem Verlust zugezählt werden. Da die Absorption der Alkoholdämpfe eine geringe Erwärmung des Büretteninhalts bedingt, so darf die Ablesung erst etwa 5 Minuten nach der Absorption vorgenommen werden. Auch die Kontrolle der Zimmertemperatur ist notwendig, die sich nach der Abmessung des Gasgemisches in der Bürette nicht verändern darf oder deren Veränderungen bei der Rechnung berücksichtigt werden müssen. Auf diese Weise erhielten wir sehr genaue Ergebnisse mit dieser Methode, wie die Kontrollen zeigen (s. Originalarbeit). Es ist aber die Einhaltung der angegebenen Vorsichtsmassregeln zu fordern, von denen die Veränderungen der Wasserdampftension nicht immer von anderen Autoren genügend berücksichtigt wurden. Dadurch können aber erhebliche Fehler entstehen.

Die ganze Prozedur dauert bei einiger Uebung nur 15 Minuten, und es ist leicht möglich, während eines Narkosenversuches zwei Analysen zu machen, was tatsächlich nicht selten geschah.

Aus den späteren Mitteilungen ergibt sich, dass wir mit der eben geschilderten Versuchsanordnung zum Teil ganz andere Ergebnisse bekamen wie frühere Autoren; denn unsere Werte sind zum Teil wesentlich höher als die früher angegebenen. Da ich glaube, dass unsere Versuchsanordnung, die überdies durch die Analyse kontrolliert wurde, zu Ausstellungen keinen Anlass geben wird, andererseits bei einer Reihe früherer Versuche Fehlerquellen möglich waren oder tatsächlich vorhanden waren, so bleiben nur noch die Unstimmigkeiten übrig, die zwischen den früheren Versuchen anderer Autoren, bei denen solche technische Versuchsfehler nicht nachtgewiesen werden konnten, und den unserigen bestehen.

Vielleicht lassen sich diese Unstimmigkeiten aber dadurch beseitigen oder wenigstens erklären, dass ich nunmehr definiere, was wir unter Narkose verstanden haben, nämlich das Erlöschen sämtlicher Reflexe, mit Ausnahme der Atmung und des Herzschlages. Anfangs gingen wir nicht so weit. Wir begnügten uns schon mit dem Verschwinden des Kornealreflexes. Je länger wir uns aber mit dem Kornealreflex beschäftigen, desto mehr erkannten wir, dass dieser Reflex ein höchst unsicheres Zeichen ist. Bei Kaninchen ist nämlich die Cornea relativ unempfindlich oder nicht in allen Teilen gleich empfindlich. Ausserordentlich häufig gelingt es nicht, bei leichtem Betupfen einer einzigen Stelle der Hornhaut mit einem fein ausgezogenen Wattebausch einen Lidschlag zu erzielen, während von einer

anderen Stelle der Reflex ausgelöst werden kann, oder wenn man, selbstverständlich ohne Druck — die feine Spitze des Wattebausches ganz leicht horizontal über die Hornhaut hinwegführt. Aber auch so schien der Kornealreflex nicht genügend sicher zu sein. Deshalb untersuchten wir immer noch den Kniereflex, denn auch die anderen Reflexe boten keine grössere Sicherheit und Zuverlässigkeit als der Kornealreflex. Wir konstatierten also den Eintritt der Narkose an dem Verschwinden des Kornealreflexes, des Kniephänomens und der Schmerzempfindlichkeit und prüften dies in folgender Weise. Kornealreflex: Die langen Fühlhaare und die Augenwimpern werden abgeschnitten und mit einem feinen, zu einer Spitze ausgezogenen Wattebausch wird einmal quer über die Hornhaut hinweg gefahren. Kniephänomen: Das Bein wird stark in der Hüfte gebeugt, die Quadricepssehne durch Beugen im Kniegelenk angespannt und mit dem Metallgriff eines Scalpells die Sehne leise angeklopft. Es erfolgt gewöhnlich ein sehr starker Ausschlag, der sich allerdings im Verlauf der Narkose vermindert. Doch ist es bei einiger Uebung immer möglich, die geringen Erschütterungen, die durch das Klopfen hervorgebracht werden, von dem ruckweis erfolgenden Reflex zu unterscheiden. War Kornealreflex und Kniephänomen verschwunden, so liess sich auch durch stärkste Reize, selbst durch einen Knochenbruch kein Zucken als Aeusserung eines Schmerzreflexes nachweisen. Gewöhnlich wurde als Schwinden der Schmerzempfindlichkeit die Reaktionslosigkeit gegenüber einem sehr starken Druck auf die Knochen des Hinterbeines angenommen. Bei MADELUNG z. B. finden wir die Angabe, dass starke schmerzhafte Reize noch Bewegungen auslösten, während der Kornealreflex schon verschwunden war. Bei unseren Versuchen konnten wir dies Verhalten nicht feststellen. Es ist deshalb wohl der Schluss erlaubt, dass MADELUNG, dessen Versuchsanordnung zweifellos keine Mängel aufwies, den Kornealreflex anders auslöste wie wir oder dass seine Narkose eine viel geringere Tiefe hatte als die unserige. Wir wählten aber gerade diese Intensität der Narkoticawirkung, weil sich diese am einwandfreiesten feststellen liess und wohl am meisten der chirurgischen Narkose nähert, die ja auch selbst einen Knochenbruch ohne Schmerzen vorzunehmen gestatten soll.

Wie sehr es notwendig ist, eine genaue Definition zu geben, was wir unter Narkose verstanden, ergibt sich aus den Angaben der früheren Autoren, von denen ich hier nur drei als Beispiel anführen will. ROSENFELD (l. c.) macht z. B. in seinem 5. Versuch die Angabe: 27 Minuten nach Beginn der Zufuhr von 0,93-1,01 % Chloroform Kornealreflex schwach, 5 Minuten später: Auf Kneifen noch Zuckung. Nach weiteren 10 Minuten volle Narkose, d. h. Schwinden des Kor-

nealreflexes und der Reflexe, die durch heftiges Kneifen der Nase und der Extremitäten ausgelöst werden.

DUNKER (1), ein Schüler GEPPERT'S findet bei der Einatmung von 0,91-0,93 % Chloroform 1 Stunde 29 Minuten nach Beginn der Chloroformzufuhr « tiefe Narkose ». Alle vier Beine, vollständig schlaff, keine Reaktion auf Kneifen, Cornealreflex vorhanden. MADELUNG sagt : « Bei dieser Konzentration (0,9-1 V. Proz.) verschwindet der Cornealreflex eben noch nach 40 Minuten. Auf schmerzhafte Reize erfolgen immer noch ganz schwache Bewegungen ».

Also ROSENFELD versteht unter voller Narkose Schwinden des Kornealreflexes und der Reflexe, die durch heftiges Kneifen verursacht werden, bei DUNKER schwindet bei einer Konzentration von 0,9 % der Kornealreflex überhaupt nicht, dagegen besteht volle Reaktionslosigkeit gegenüber starkem Kneifen und bei MADELUNG lässt sich im Gegensatz dazu wohl der Kornealreflex nicht mehr auslösen, jedoch erfolgen auf starke Reize noch Bewegungen. Diese Unterschiede bei gleichen Konzentrationen des Narkoticums lassen sich nur dadurch erklären, dass entweder die verwandten Kaninchen verschieden reagieren oder die Prüfung der Reflexe anders ausgeführt und die Tiefe der Narkose verschieden beurteilt wurde. Obwohl ich die zweite Möglichkeit für wahrscheinlicher halte, so ist auch die erste nicht völlig auszuschliessen, da verschiedener Ernährungszustand, Alter usw. und verschiedene Kaninchenrassen ein verschiedenes Verhalten bedingen. So sind die langohrigen belgischen Kaninchen vielen Giften gegenüber besonders empfindlich, während unsere pommerschen Landkaninchen sehr widerstandsfähig sind.

Nachdem nunmehr die Versuchsanordnung, der Gang der Analyse und die Definition der Narkose ausführlich beschrieben worden ist, werden im folgenden die Versuche wiedergegeben werden, die zunächst die Aufgabe hatten, die minimal narkotischen Konzentrationen für Chloroform und Aether festzustellen. Erst dann konnten die Kombinationen weiter untersucht werden.

---

(1) P. DUNKER, *Ueber Sättigung des Tierkörpers mit Chloroform.* — Inaug. Diss. Giessen 1907.

im tierischen Organismus und den Kupfergehalt der menschlichen Organe, p. 51. — T. Harrori, Ueber die Wirkung des Apomorphins auf die Reflexfunktion des Frosches, p. 57. — Gaetano Vinci, Sopra una Strychnos e sopra un veleno (Cipuaapua) del Congo belga (1 fig.), p. 63. — Georg Bolgar, Die Geschwindigkeit der Bromresorption im Darm, p. 75. — René Gaultier, Études physiologiques sur le Gui (Viscum album) (9 tracés), p. 97. — S. Yagi, Untersuchungen über das Alkaloid des Daphniphyllum macropodum Miq. p. 117. — Eloisa Gardella, Emolisi da ammoniaca studiata viscosimetricamente (6 fig.), p. 131. — J. F. Heymans, Sur la vaccination antituberculeuse chez les bovidés, p. 147. — Julius v. Magyary-Kossa, Ueber den Einfluss der Aloe und der Anthrachinon-Derivate auf die Körpertemperatur (3 Kurve), p. 157. — Georges Brunner, Sur l'antigène cholérique, p. 165. — S. Yagi, Ueber das Plectranthin, den Bitterstoff von Plectranthus glaucocalyx Maxim. var. japonicus Maxim., p. 201. — Maurice Vejux Tyrode, The Mode of Action of some Purgative Salts (15 fig.), p. 205. — Y. Sanno, Ueber Sapindussaponin (S. mukorossi), p. 225. — H. Busquet, Sur l'action du curare chez les grenouilles à moelle détruite ou en état de choc; retard de l'effet toxique et cause de ce retard, p. 233. — Erich Harnack, Ueber Jodausscheidung und über die vermeintliche Entstehung organischer Jodverbindungen aus Jodiden im Harn, p. 247. — Georges Étienne, De l'action de la digitale sur le nerf vague (2 fig.), p. 265. — T. Fujitani, Beiträge zur ätiologischen Kenntnis der bei Reisfütterung auftretenden Krankheit der Vögel, p. 287. — S. Yagi, Ueber die Löslichkeit einiger lokal wirkenden Mittel in Wasser und in Blutserum, p. 311. — G. Astolfoni, De l'action exercée par la « Nevralteine » sur l'excitabilité des centres nerveux, p. 319. — Martin Kiliani, Pharmakologische Wertbestimmung der technischen Fiebermittel (20 fig.), p. 333. — Gaetano Vinci, Sopra alcune freccie del Congo belga (1 fig.), p. 353. — Kamill Lhoták von Lhota, Untersuchungen über die chronische Vergiftung mit Digitoxin und Digitalis, p. 369. — Hugo Neuhaus, Versuche über Gewöhnung an Arsen, Antimon, Quecksilber und Kupfer bei Infusorien, p. 393. — Giovanni Battista Zanda, Azione fisiologica di alcuni alcaloidi della corteccia di china sull' utero isolato (11 fig.), p. 415. — H. Dreser, Ueber alkalisch reagierende Medicamente (2 fig.), p. 431. — Kamill Lhoták von Lhota, Versuche über Angewöhnung an Digitoxin und Digitalis, p. 451. — Julius v. Magyary-Kossa, Die Wirkung der Kohlensäure-Dyspnoe auf die normale und fieberhafte Temperatur des Körpers (3 fig.), p. 471. — L. Sabbatani, Assorbimento del jodio dal carbone animale. — Jodantraco (3 fig.), p. 485.

1911, Vol. XXI. — Mlle Zénaïde Kamenzove, Recherches sur la comparaison entre l'action cardiovasculaire de la cocaïne et celle de la stovaïne, 9 tracés, p. 5. — K. Feri, Zur Wirkung der Antipyretica, p. 27. — Julius v. Magyary-Kossa, Die Einwirkung der Kohlensäure auf das Blut und die Verteilung der roten Blutkörperchen, 1 Kurve u. 2 Graph., p. 41. — Andrea Saccone, Influenza di alcune sostanze diuretiche sulla eliminazione dei cloruri nei cani, p. 63. — Paul Weise, Ueber die Verhältnisse der Resorption hypertonischer Natriumsulfat- und Magnesiumsulfatlösungen im Dünndarm, p. 77. — S. Yagi, Ueber Lumbricin, die hämolytische Substanz des Regenwurms, p. 105. — Adrien Lippens, De l'action du camphre et de ses dérivés sur le cœur de tortue normal ou empoisonné par l'hydrate de chloral, 2 fig. et 12 graphiques, p. 119. — Auguste Pettit, Transformation lymphoïde du foie au cours des trypanosomiases et de la leishmaniose, 6 fig. p. 165. — Cesare Pezzi & Emile Savini, Sur l'action des endotoxines typhique et cholérique chauffées et non chauffées sur le cœur isolé de mammifère, 3 fig. et 2 graph. p. 189. — S. Takeda, Untersuchung über das Bromural, in Bezug auf seine Verteilung und Zersetzung im tierischen Organismus, p. 203. — E. Erhardt, Ueber die Wirkung von Mucilaginosa Zusätzen bei Lumbalanästhesie, p. 213. — E. Erhardt, Ueber die Verwendung von arabinsauren Salzen der Kokainreihe zur Lumbalanästhesie, p. 227. — E. H. Van Hasselt, Ueber die physiologische Wirkung von Derrid, Pachyrhizid und Nekoe, 1 fig. 1 Kurve u. 4 Graph. p. 243. — Francis D. Boyd, A contribution to the study of protein metabolism under « Atoxyl », p. 251. — Lucy Prochnow, Ueber die Wirkung der Haloidsalze des Natriums auf die glatte Muskulatur der Gefässwände und des Uterus, 21 Kurv. p. 287. — Lucy Prochnow, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Wirkung der Volksabortiva, 6 Kurv. p. 313. — J. L. De Heer Jr, Zur Theorie der abführenden Wirkung von Magnesiumsulfat, 5 Graph. p. 321. — Alfredo Chistoni, Influenza del jodo sul ricambio purinico, p. 339. — P. Esch und M. Kochmann, Zur Pharmakologie der Casimiroa edulis, p. 353. — Waucomont, De l'action des substances médicamenteuses sur l'élimination de l'acide urique dans la goutte expérimentale, p. 369. — B. Wiki, Sur l'action anesthésiante locale du sulfate de magnésium, p. 415. — Félix Dossin, Contribution à l'étude expérimentale de la médication hypotensive, 11 graph. p. 425. — Jules Michiels, Sur la toxicité du sulfate neutre de méthyle, p. 467. — H. Vieth, Ueber einige neue Aether des Morphins, p. 473. — A. Mayor et B. Wiki, La Chloréthylmorphine et l'Isopropyl-morphine comparées à la morphine et à ses dérivés usuels, p. 477. — H. Kionka, Ueber die Arsenikwirkung, p. 489.

Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XXII, fasc. V-VI.

Les **Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie** paraissent par fascicules, avec planches et figures intercalées dans le texte.

Six fascicules forment un volume d'environ 500 pages.

Prix du volume : **18** francs pour la Belgique, **20** francs pour l'étranger.

Les auteurs reçoivent 50 tirés à part.

On est prié d'adresser tout ce qui concerne la rédaction à E. GLEY, Paris, rue monsieur le Prince, 14, ou à J. F. HEYMANS, Gand (Belgique), boulevard de la Citadelle, 77.

MAISON I. VANDERPOORTEN, RUE DE LA CUILLER, 18, GAND.



